

SERUMWERTE UND DIFFERENTIALBLUTBILD
UNTER SHF 312

Friedrich SCHUSTER

1901

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548324_0016

AUS DER ANÄSTHESIEABTEILUNG
(Leiter Prof.Dr.A.Doenicke)

DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof.Dr.F.Holle

SERUMWERTE UND DIFFERENTIAL-
BLUTBILD UNTER SHF 312

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
FRIEDRICH SCHUSTER
aus München

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.A.Doenicke

Mitberichterstatter: Prof.Dr.F.Holle

Dekan: Prof.Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.5.1981



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>EINLEITUNG:</u> Testsubstanz und Pharmakongruppe der Benzodiazepine: Wirkungs - und Nebenwirkungsspektrum	1
2. <u>ZUM VERSUCH:</u>	
2.1.0 <u>Intention des Experiments</u>	4
2.2.0 <u>Versuchsplanung</u>	4
2.3.0 <u>Durchführung</u>	5
2.3.1 Versuchsablauf	5
2.3.2 Zeitlicher Ablauf im Schema	5
2.3.3 Entnahmetechnik	6
2.3.4 Vorsichtsmaßnahmen	6
2.4.0 <u>Die Auswertung</u>	7
2.4.1 Probenverarbeitung	7
2.4.2 Statistische Auswertung	8
2.5.0 <u>Methodenkritik</u>	9
3. <u>DIE ERGEBNISSE:</u>	
3.1.0 <u>Die Serumwerte</u>	13
3.1.1 Blutzucker	13
3.1.2 α Amylase	13
3.1.3 Bilirubin	15
3.1.4 Transaminasen GOT, GPT	19
3.1.5 Alkalische Phosphatase AP	21
3.1.6 γ - GT	23
3.1.7 LDH	25
3.1.8 CPK	28
3.1.9 Saure Phosphatase AP	30
3.1.10 Harnsäure	32
3.1.11 Harnstoff - N	34
3.1.12 Kreatinin	36
3.1.13 Serumionen: Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-	39

	Seite
3.2.0 <u>Blutbild</u>	41
3.2.1 Erythrozyten	41
3.2.2 Gesamtleukos	43
3.2.3 Neutrophile	45
3.2.3.1 Segmentkernige	45
3.2.3.2 Stabkernige	47
3.2.4 Lymphozyten	49
3.2.5 Monozyten	51
3.2.6 Eosinophile	53
3.2.7 Basophile	55
3.3.0 <u>Die Nachbefragung</u> (zusammengefaßt)	56
 4. <u>DISKUSSION</u>	
4.1.0 <u>Serumwerte</u>	60
4.1.1 Glucose	60
4.1.2 α Amylase	62
4.1.3 Bilirubin	64
4.1.4 Transaminasen GOT, GPT	67
4.1.5 Alkalische Phosphatase AP	69
4.1.6 σ -GT	70
4.1.7 LDH	71
4.1.8 CPK	73
4.1.9 Saure Phosphatase SP	74
4.1.10 Harnsäure	75
4.1.11 Harnstoff - N	77
4.1.12 Kreatinin	79
4.1.13 Serumionen: $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Ca}^{++}, \text{Cl}^-$	81
4.1.14 Die Serumwerte im Überblick	85
4.2.0 <u>Blutbild</u>	86
4.2.1 Allgemeines	86
4.2.2 Blutbildveränderungen unter SHF 312	91
4.2.3 Spezieller Teil	92
 5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	95
 6. <u>ANHANG</u> : Formelsammlung, Normwerte, Fragebogen der Nachbefragung, Probandenverzeichnis, Blut- werte, Mittelwerte t-Test, Elmonogramm,	97

1. EINLEITUNG:

Die Pharmakongruppe der Benzodiazepine stellt seit ihrer Einführung in den frühen 60iger Jahren einen wichtigen Bestandteil in der Therapie von vorwiegend psychisch und psychosomatisch bedingten Störungen dar.

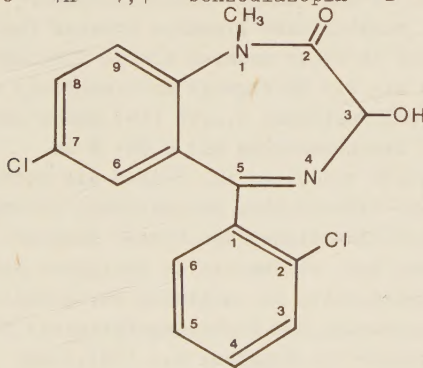
Darüberhinaus haben sie überall dort die schwieriger zu handhabenden Barbiturate verdrängt, wo rasche Sedierung und Relaxierung bei kleinstem therapeutischem Risiko erreicht werden soll, oder Selbstmedikation des Patienten (Schlafmittel) notwendig ist.

Ein entscheidender Nachteil ist jedoch in der langen Halbwertszeit der Benzodiazepine zu sehen, was bei Dauermedikation immer Kumulationsgefahr und Auftreten von Überhangseffekten bedeuten kann.

Die Testsubstanz SHF 312 ist ein neues hochwirksames Benzodiazepinderivat.

Es handelt sich dabei um

7 - Chlor - 5 - (2 chlorphenyl) - 3 hydroxy - 1 methyl
2,3 dihydro - 1H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on



Dank seiner, - soweit bisher bekannt - , guten Humanverträglichkeit, seiner im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen ($t_{1/2}$: Valium 2,7 die; Librium 40 - 50 h (8)) mit 13 h kurzen Halbwertszeit und der bei iV - Applikation raschen, schlafinduzierenden Wirkung eignet es sich

neben anderen Indikationen, besonders zum Einsatz als Narkoseprämedikation.

Daneben bietet es in typischer Weise das dieser Pharmakongruppe eigene Wirkungsspektrum, das im wesentlichen mit:

sedierend, angstlösend, relaxierend, krampfhemmend, schlafinduzierend, -beschreibbar ist.

Benzodiazepine vereinigen also große Indikationsbreite mit weitem Dosierungsspielraum und geringer Nebenwirkungspotenz.

Über Störwirkungen wie Cholestatischer Ikterus, Leukopenie, Agranulocytose, Allergien verschiedener Ausprägung, vagale Symptome wie Mundtrockenheit, Erbrechen, zentrale Störungen wie Tremor, Ataxie und Benommenheit wird berichtet (8, 15, 21, 22, 31, 43,)

Insgesamt sind gravierende Störungen jedoch selten.

Die im Schriftum (26, 15, 65) dargestellte, suchterzeugende Potenz einiger Benzodiazepine, -meist bei zusätzlicher Einnahme anderer Pharmaka, -stellt sich in einer neueren Arbeit Plödingers (19), vor allem was die Häufigkeit anbelangt, als unbedeutend dar. Reggiani, Hürlimann e.a. in (58), geben das Suchtrisiko bei Daueranwendung mit 0,001 % an.

Praktisch bedeutsam ist jedoch die potenzierende und in ihre Wirkung kaum abschätzbare Interaktion von Alkohol und Benzodiazepinen. Dieser pharmakologische Synergismus kann einerseits zu Dösigkeit und Verlangsamung, andererseits zu paradoxen Erregungszuständen und Einschränkung der Steuerungsfähigkeit führen (15). Eine Testreihe von Reggiani e.a. (58), ergab jedoch keine Verstärkung der Reaktions- und Koordinations-einschränkung unter Alkohol (0,8 ‰) bei zusätzlicher Verabreichung von Diazepam und Chlordiazepoxid in therapeutischen Dosen.

Weitere Nebenwirkungen von Benzodiazepinen, insbesondere akut toxische Wirkungen, die sich in abnormen Serumwerten widerspiegeln würden, sind (bis auf die erwähnte cholestatische Komponente) bisher nicht beschrieben.

So sind in der folgenden Darstellung der experimentellen Ergebnisse keine drastischen Effekte zu erwarten.

2.0.0 ZUM VERSUCH

2.1.0 Intention des Experiments

Absicht des Humanversuchs sollte es sein, anhand der erhobenen Parameter und Zusatzuntersuchungen

- 1.) Hinweise auf Nebenwirkungen der Testsubstanz,-
- 2.) Hinweise für die günstigste i.V.-Dosis, in Bezug auf die hypnotische Wirkung zu finden.

Zu diesem Zweck wurden folgende Parameter erhoben:

- 1.) Blutzucker, 2. Leberenzyme, Bilirubin, 3. Nierenstatus,
4. Serumionen, 5. organspezifische Enzyme (α -Amylase, SP, CPK) 6. Leukozytenzahl, 7. Erythrozytenzahl, 8. Differenzialblutbild.

Fortlaufend: EEG, RR, Pulsfrequenz, Atemfrequenz, Augenmotorik. Ferner wurde in der Versuchspause bzw. nach Versuchsende ein einfacher "Retrograde-Amnesie"-Test durchgeführt. Per mitgegebenem Fragebogen sollten sich die Probanden zu Befinden, Schlafverhalten, psychischer und physischer Leistungsfähigkeit, am 1. postexperimentellen Tag äußern. Diese Fragebogen wurden jedoch nur teilweise zurückgeschickt, so daß sich daraus nur eine recht lückenhafte Bild ergibt.

Ab Dosis 6 wurden auch einfache, motorische Untersuchungen (Finger-Nase Versuch, Seiltänzerengang ect.) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen sich im wesentlichen auf die Parameter 1 - 8 mit statistischer Auswertung und Befragungsbefunden, sofern diese auffällig sind.

2.2.0 Versuchsplanung

Die Auswahl der Probanden, insgesamt 21 gesunde, männliche Freiwillige erfolgte nach den Kriterien:

Alter 21 - 45 Jahre, Gewicht 50 - 90 kg, keine schweren psychischen oder organischen Erkrankungen, insbesondere: chronische Nierenfunktionsstörungen, Leberschäden, Psychosen, keine Behandlung mit Psychopharmaka, Antiepileptika, Schlafmitteln ect.

Das Probandenkollektiv wurde durch vollständige Randomisierung in 7 Einzelgruppen zu je 3 Probanden aufgeteilt. Jeder Gruppe wurde eine der folgenden Dosen zugeteilt:

D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7
0,065	0,125	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0

mg/ 70 kg

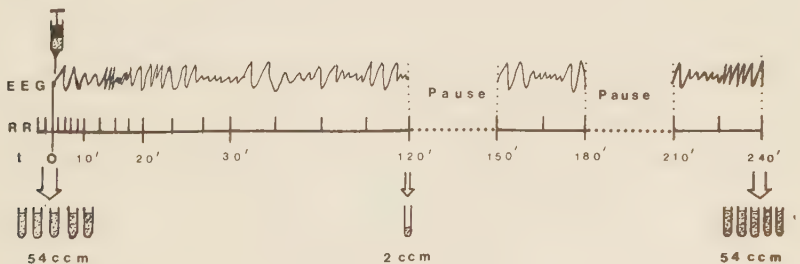
2.3.0 Durchführung

2.3.1 Versuchsablauf

Die jeweils 4-stündigen Versuche fanden zwischen 8 u. 13⁰⁰ statt. Den nüchternen Probanden wurde, nach Anpassung der Dosis an das individuelle Körpergewicht, das Pharmakon durch langsame i.V. Injektion per Venenkatheder appliziert. Anschließend erfolgte zur Freihaltung der Kanüle eine langsame Tropfinfusion von Lävulose 5%. Insgesamt wurden etwa 100 ml infundiert, was etwa dem entnommenen Volumen entsprach. Vor Medikation wurde zur Bestimmung der Ausgangswerte eine Blutprobe von 54 ccm entnommen und folgend aufgeteilt: 50 ccm zur Bestimmung von Enzymen, Serumionen, Metaboliten, 2 ccm zur Blutzuckerbestimmung in Spezialgefäß (EDTA und Na-Fluorid beschichtet), 2 ccm in EDTA-Röhrchen zur Ery- und Leukozytenzählung und für den Blutaussstrich.

Ca. 2 h nach Medikation erneute Entnahme einer Blutprobe für Differenzialblutbild, Leukozyten- und Erythrozytenzahl; zum Versuchsende 4 h nach Medikation, wiederum Entnahme einer großen Probe und Weiterverarbeitung wie zu Beginn. Der zeitliche Ablauf sei unten schematisch wiedergegeben.

2.3.2 Versuchsablauf im Schema



2.3.3 Entnahmetechnik

Zur Vermeidung von Verdünnungsfehlern durch die Infusionsflüssigkeit, erfolgte die Probeentnahme erst, nachdem der Infusionsanschluß entfernt worden war.

Unter intermittierendem Faustschluß wurde dann der Arm ca. 2 Minuten hochgelagert. Zusätzlich wurden mindestens 10 ccm Blut entnommen und verworfen, erst dann erfolgte die eigentliche Probennahme.

Leider ließ sich das Anlegen einer Stauung nicht immer umgehen, da die relativ große Menge von 54 ccm, um Gerinselebildung und Verlegung der Kanüle während der Entnahme zu vermeiden, zügiges Arbeiten erfordert.

2.3.4 Vorsichtsmaßnahmen

Während des Versuchs lag der Proband mit entblößtem Oberkörper, -um evtl. auftretende Anaphylaxiezeichen rasch erkennen zu können, -auf einer Untersuchungsfläche.

Bei Dosisgruppe 7 (4 mg/70 kg) wurde als Vorsichtsmaßnahme in der Anfangsphase ein Nasentubus gelegt, um gegebenenfalls beatmen zu können.

Ferner war jederzeit ein, in der Intensivmedizin erfahrener Anästhesist abrufbereit.

Es kam jedoch während des ganzen Versuchs zu keinerlei Zwischenfällen.

2.4.0 Die Auswertung

2.4.1 Probenverarbeitung

Die Serumwerte von Enzymen, Metaboliten und Ionen wurden teils in Einzelanalyse, teils mit vollautomatischen Laborverfahren vom Zentrallabor ermittelt.

Der "Autoanalyser" kam bei der Glucose-, Harnstoff-N-, Kreatinin- und Calciumbestimmung zur Anwendung.

Na und K wurden mit dem "SM 8660-Technikon" Flammenphotometer, Cl mit dem Eppendorf-"Chloridmeter" bestimmt.

Die Serumenzyme GOT, GPT, γ -GT und AP wurden mittels vollautomatischer Enzymstraße erstellt, während die CPK-, LDH- und α -Amylase-Aktivitäten in Einzelanalyse mit "Merkotest"-Sätzen gemessen wurden.

Zur Harnsäureanalyse wurde ein spezieller Laborautomat der Fa. Beckmann benützt, -zur photometrischen SP-Aktivitätsmessung in Einzelanalyse ein Reagenziensatz der Böhlinger-Werke.

Da die Bestimmungsmethode häufig starken Einfluß auf Weite und Lage der Normgrenzen hat, wird diese, soweit notwendig, bei der Besprechung der Einzelwerte angegeben.

Die korpuskulären Blutbestandteile wurden mit dem vollelektronischen "Coulter-Caunter" gezählt. Zur Suspension und Verdünnung wurde ausschließlich Isoton^R - Lösung der Fa. Coulter, zur Hämolyse Zapoglobin^R der Fa. Merk verwendet. Zur Erstellung des Differenzialblutbildes wurden von jeder Probe, auf zwei Ausstriche verteilt, die in üblicher Technik nach Pappenheim gefärbt waren, je 1000 Leukozyten differenziert.

2.4.2 Die statistische Auswertung

Grundlage der statistischen Auswertung bildet der "t"-Test für gepaarte, abhängige Stichproben. Als Prüfverteilung mußte Students t-Verteilung gewählt werden, da erst ab $n \geq 80$ die Gaußsche Normalverteilung herangezogen werden darf. Die Wahrscheinlichkeit für den α -Fehler wurde zu 5% gesetzt.

Die Homogenität der Varianzen von Ausgangs- und Prüfwert, -bei stark differierenden (inhomogenen) Varianzen verbietet sich die Durchführung des t-Tests, - wurde mit Fischers F-Test anhand der F-Verteilung, ebenfalls auf dem 5 % Niveau, überprüft.

Zusätzlich wurde, wo dies angebracht schien, die Berechnung von Regressionskurven und Maßkorrelationskoeffizient durchgeführt, um so eine zwar dem Augenschein nach bestehende, aber im transversalen Vergleich nicht signifikante Beziehung zwischen Dosierung und Wirkung zu verifizieren oder abzulehnen. Der Korrelationskoeffizient wurde ebenfalls im t-Test geprüft.

Die hieraus ableitbare Aussage lautet jedoch nicht wie bei der transversalen Prüfung durch den t-Test:

"Die verabreichte Dosis verursacht eine signifikante Veränderung", sondern weniger gehaltvoll:

"Es besteht eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung."

Ob das beim transversalen Vergleich vorgegebene Signifikanzniveau überhaupt erreichbar ist, bzw. bei Veränderung der Bedingungen wie Vergrößerung der Stichprobe, Erhöhung der Dosis ect. erreichbar wäre, läßt sich nur abschätzen.

Für das Δ -Bilirubin wurde eine solche Schätzung vorgenommen. Der dafür aus den Varianzen der Differenzen, dem t-Wert ($p \leq 5\%$) und der extrapolierten Regressionskurve erzielte Dosiswert ist mit erheblichen Unsicherheitsfaktoren belastet. Er kann lediglich als mehr oder weniger wahrscheinlicher Hinweis gewertet werden, da eine Angabe der Erwartungswahrscheinlichkeit nicht möglich ist.

(Alle Formeln im Anhang)

2.5.0 Methodenkritik

Als wesentliche Punkte wären hier festzuhalten:

2.5.1 Knappes Intervall

Das Intervall von 4 Stunden zwischen Medikation und Probenahme scheint relativ eng bemessen, um eindeutige Enzymanstiege zu ermöglichen. Falls die Testsubstanz solche überhaupt hervorzurufen in der Lage wäre, befänden sich die Enzym Spiegel sicher noch im aufsteigenden unteren Flankenbereich des maximal möglichen Gipfelpunkts.

2.5.2 Kleines Kollektiv

Eine Vergrößerung des Probandenkollektivs, vorallem bei höheren Dosen, würde die Genauigkeit und Aussagekraft der statistischen Auswertung erheblich verbessern.

2.5.3 Hohe Zufallskoinzidenz

Die experimentell erzielten, signifikanten Unterschiede besitzen nur sehr bedingt Beweiskraft für die Kausalität der betreffenden Dosis.

Von den insgesamt berechneten 238 t-Tests waren 12 signifikant. Da das 5% Niveau gewählt wurde, sind auf Grund der Zufallswahrscheinlichkeit (5% von 238) rund 12 (genau 11,90) Signifikanzen zu erwarten.

Die Anzahl der tatsächlich ermittelten Signifikanzen entspricht also, bis auf Kommastellen genau, der ohnedies zur erwartenden Anzahl.

Damit ist zumindest in Erwägung zu ziehen, daß ein erheblicher Teil der nummerisch so eindeutig signifikanten Differenzen nur Zufallsprodukte sind.

Kommentar zu 2.5.0

Der hier nur mit Vorbehalt reliablen statistischen Auswertung kommt (eben angesprochene Punkte) keine adäquate Beweiskraft zu; -

zu groß sind die Schwankungsbreiten der Meßwerte, zu klein deren Anzahl. Darüberhinaus spielen noch methodische Überlegungen eine Rolle.

Die statistische Bearbeitung erfolgte hier vielmehr in der Absicht, einer gerade bei kleinen Probandenzahlen möglichen subjektiven Interpretation von Meßwerten vorzubeugen, und so eine Gedankenstütze zu einer objektiveren, kritischen Wertung der Daten zu liefern.

Keinesfalls läßt sich aus einer Kleinststichprobe ($n=3$) auf das Eintreten von Wirkungen, deren numerische Größe bzw. Eintreffenswahrscheinlichkeit bei einem größerem Kollektiv schließen.

Es kann auch in diesem Stadium der Testung eines Pharmakons nicht darum gehen, mit minutiöser Präzision Einzeleffekte des Wirkungsspektrums herauszuschälen, - vielmehr kann es sich zunächst nur darum handeln, festzustellen ob sich überhaupt Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen ergeben.

Dies geschieht am besten, so auch hier, mit einem möglichst viele physiologische Systeme umfassenden unspezifischen Screening.

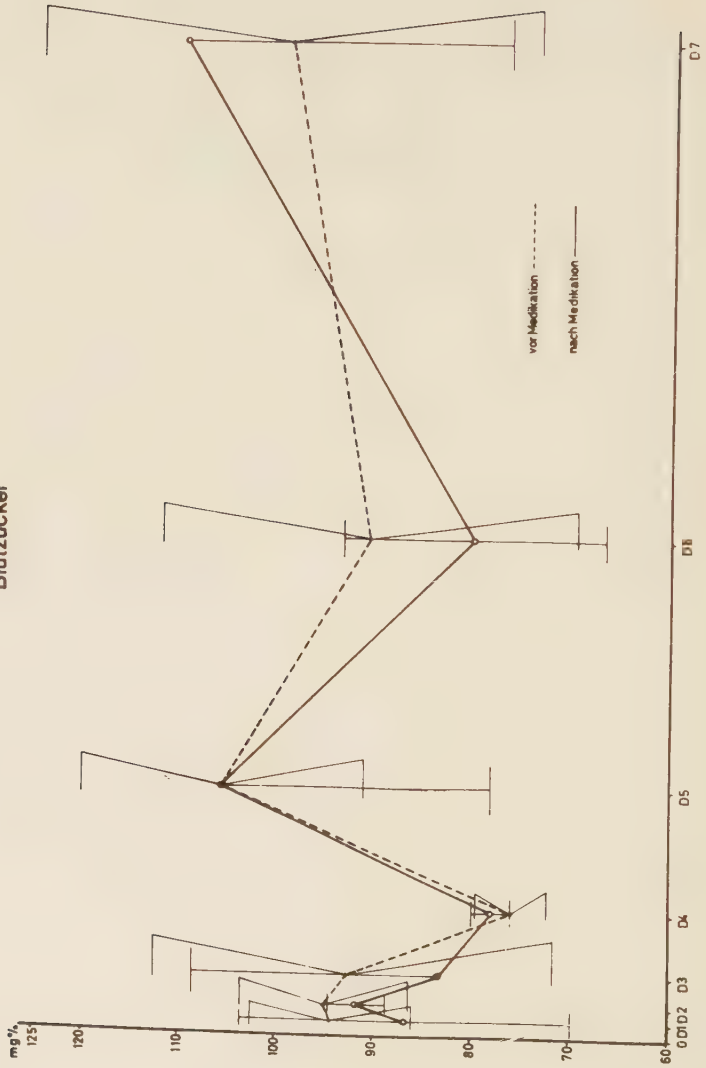
Naturgemäß steigt mit der Anzahl potentieller Einflusssphären auf einen Testparameter auch die Anzahl möglicher Fehlerquellen bzw. die Möglichkeit zu Fehlinterpretationen.

Bei den meisten Testergebnissen handelt es sich über-
dies um Mikrobefunde, die einer tiefgreifenden Inter-
pretation kaum Wert scheinen. Sie sind mehr aus dem
Streben nach Vollständigkeit des Ergebniskatalogs denn
aus methodischer Notwendigkeit angeführt.

Teils aus den gleichen Gründen, teils um die Ergebnisse
möglichst vielschichtig zu durchleuchten wurden auch
enfernter scheinende Interpretationsmöglichkeiten
mit in Betracht gezogen.

ERGEBNISSE

Blutzucker



3.0.0 DIE ERGEBNISSE

3.1.0 Die Serumwerte

3.1.1 Blutzucker

Der sehr variable, schwankende Verlauf der Glucosekurven ist wohl kaum der Medikation anzulasten, vielmehr müssen, da ja auch bereits die Ausgangskurve diesen Verlauf zeigt, andere Faktoren im Spiel sein. Einer davon ist sicher die Nahrungskarenz.

Immerhin hatten wohl die meisten Probanden bei Versuchsende eine, zu 14 h geschätzte Nüchternheitsperiode hinter sich.

Längere Nüchternzeiten können aber erfahrungsgemäß zu konträren Effekten führen:

Zum einen kann ein Absinken des Glucosespiegels durch Verbrauch resultieren, -zum anderen kann, evtl. verstärkt durch leichte Streßsymptomatik, überschießende Gegenregulation eine sogenannte "Reaktive Hyperglycämie" hervorrufen.

Das Überwiegen des einen oder anderen Mechanismus erklärt den stark schwankenden Kurvenverlauf bei großen Standardabweichungen.

Unter solchen, wenig stabilen Bedingungen, können kaum signifikante Differenzen entstehen, ebenso wenig läßt sich eine korrelative Dosis-Wirkungs-Beziehung ableiten.

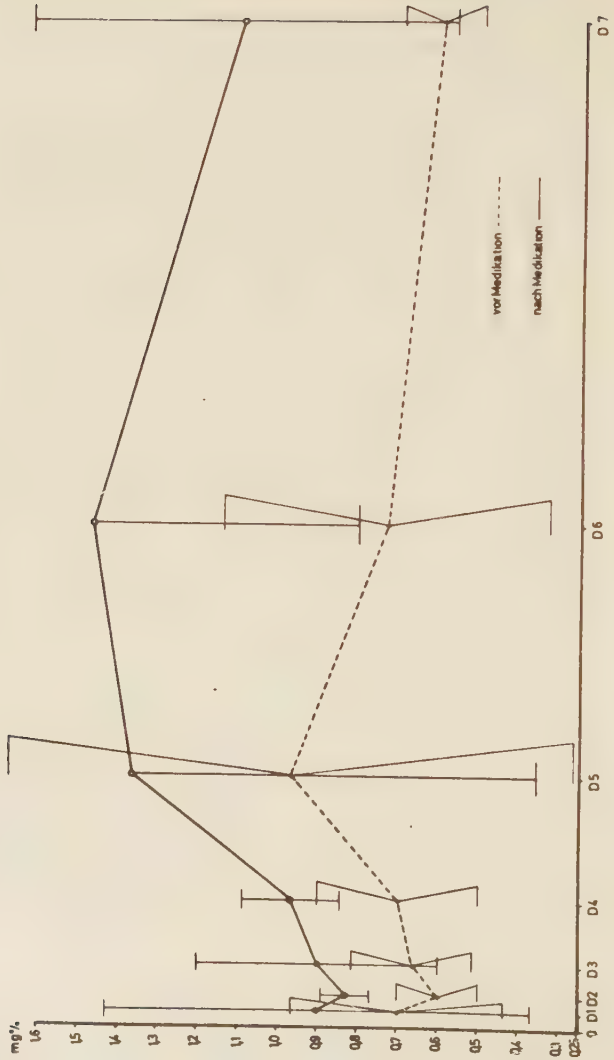
Die obere Normgrenze von 110 mg% wird von der postmedikamentösen Kurve nur in D 7 tangiert, durch die Standardabweichung aber in D 5, D 6 und D 7 überragt.

Auch die Einzelwerte der genannten Bereiche zeigen Besonderheiten, von denen aber nur ein postmedikamentöser wahrscheinlich reaktiver Anstieg bei D 7 auf 140 mg% hervorzuheben ist.

3.1.2 α -Amylase

Die α -Amylase wurde mit einem semiquantitativen Farbschnelltest bestimmt. Alle Werte liegen innerhalb der Norm, so daß auf eine graphische Darstellung und die Statistik verzichtet wurde.

Bilirubin



3.1.3 Bilirubin

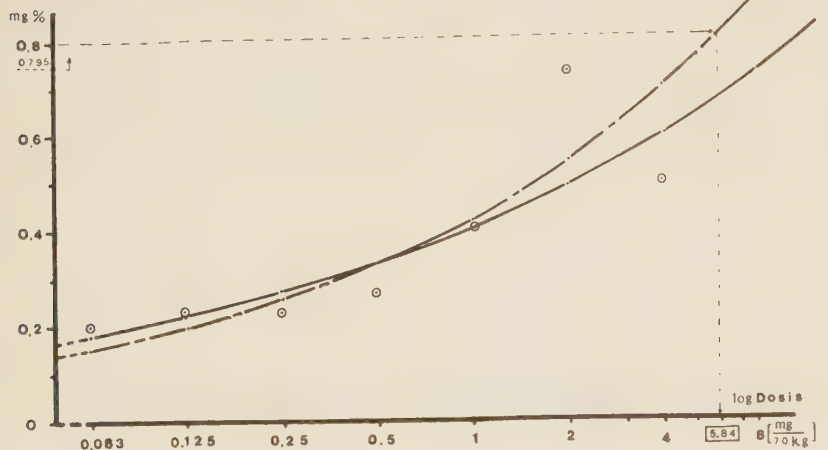
In der graphischen Darstellung ergibt sich ein relativ formgleicher Verlauf beider Mittelwertkurven, so daß die "Resultierende" zu mindest im Anfangsteil, wie die um 0,2 mg% nach oben verschobene Ausgangskurve annahet. Beim numerischen Vergleich nehmen die Δ -Bilirubinwerte jedoch mit der Dosis gering, aber kontinuierlich zu, wobei sich bei D6 "Ausreißertendenzen" zeigen.

Da bei keiner Dosierung ein signifikanter Mittelwertsunterschied vorkam, andererseits aber ab D4 alle Werte über der Norm liegen, ferner alle Probanden, - eine Ausnahme bei D1, - einen Anstieg des Bilirubins aufwiesen, wurde versucht mittels Korrelations- und Regressionsrechnung einen Einfluß der Medikation auf die Veränderungen des Bilirubinspiegels aufzuspüren.

Von allen, für diesen Zweck untersuchten Beziehungen, wies der exponentielle Zusammenhang zwischen dem log. der Dosis und Δ -Bilirubin mit $|r| = 0,898$, die beste Kurvenanpassung auf.

KORRELATION log DOSIS $\approx$ Δ BILIRUBIN:

Δ Bilirubin



$$\text{—} \quad y = 0.403 \cdot e^{0.663 \cdot \log x} \quad ; \quad x = \text{Dosis} \quad r = 0.898$$

$$\text{---} \quad y = 1.045 + 1.215 \ln x \quad ; \quad x = \Delta \text{ Bilirubin}$$

Der t-Test für den Maßkorrelationskoeffizienten ergab knappe Signifikanz auf dem 1% Niveau (für $\nu = 5$, Signifikanzgrenze = 0,875).

Die ebenfalls errechnete Regressionskurve (Δ -Bilirubin log.Dosis) schneidet die, teils aus Annahmen, teils aus "harten" experimentellen Daten konstruierte Signifikanzgrenze (Δ -Bilirubin = 0,8 mg%) an der Stelle $D = 5,84 \text{ mg}/70 \text{ kg}$ Körpergewicht.

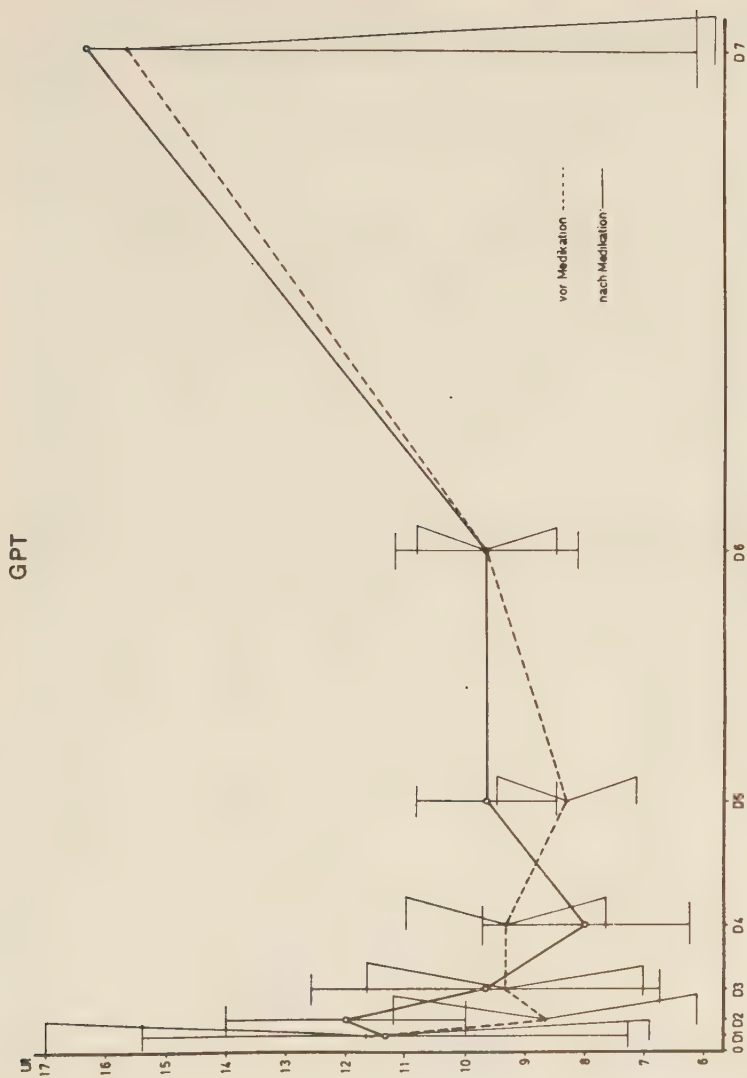
Bei einer Dosierung von rund 6 mg pro 70 kg würden also unter den Bedingungen des Experiments die, aufgrund der Medikation erzielten Bilirubinanstiege beginnen, signifikant zu werden.

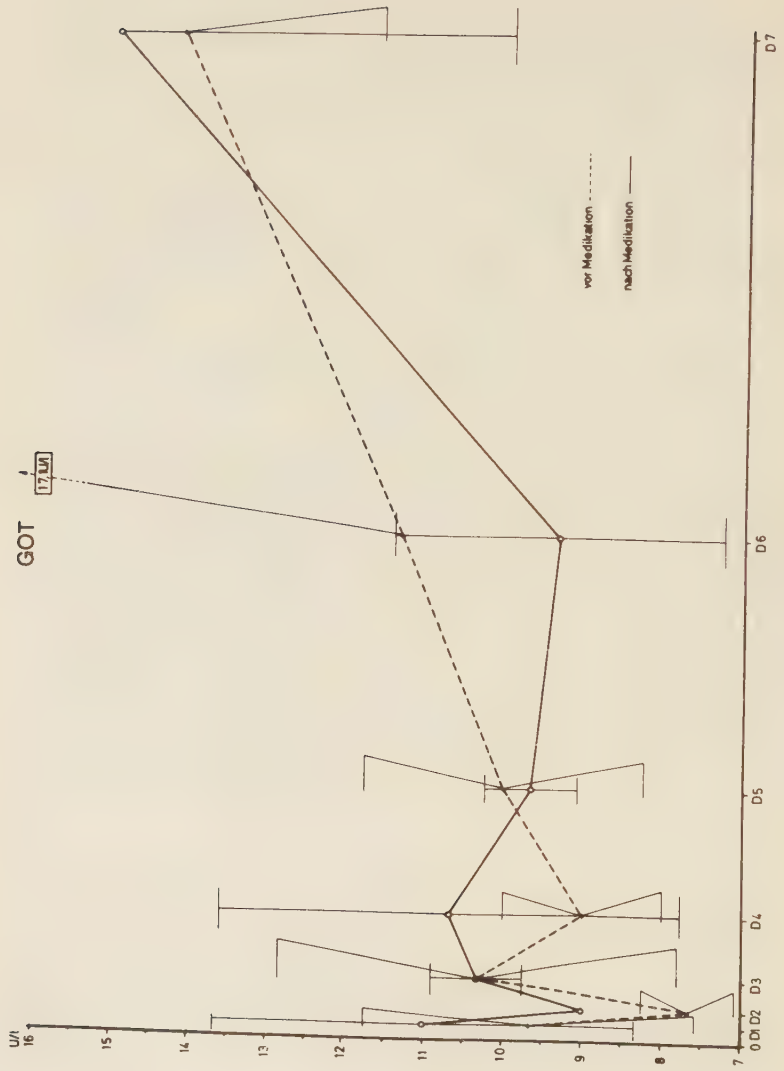
Man könnte also folgern, daß für therapeutische Überlegungen, sofern ein geringer Bilirubinanstieg hierbei überhaupt eine Rolle spielt, i.V.-Dosen unter 6 mg /70 kg in Frage kommen.

Einschränkend sei jedoch gesagt:

Der gefundene kritische Dosiswert stellt lediglich einen, aufgrund plausibler Überlegungen gewonnenen, mit zahlreichen statistischen Unschärfen behafteten, extrapolierten Schätzwert, oder besser Erwartungswert dar. Die durch die angestellte Schätzung ermittelte Dosis kann Signifikanz bewirken, falls diese drei gesunden Probanden unter Experimentierbedingungen verabreicht wird.

Effekte die möglicherweise am kranken, vorgeschädigten und unter psychischem Erwartungsdruck stehenden Patienten auftreten, lassen sich damit natürlich in keiner Weise vorhersagen.





3.1.4 Die Transaminasen GOT und GPT

GOT: Sowohl die Ausgangskurve als auch die resultierende Kurve bewegen sich im mittleren Normbereich, der bei 17 U/l liegt.

Bis D4 ergibt sich ein geringer Anstieg über die Ausgangswerte, dem im Mittelfeld ein Abfall mit final geringem Anstieg folgt.

Signifikanzen fehlen in allen Dosisbereichen, -nicht zuletzt wegen den bemerkenswert großen Standardabweichungen. Aus dem Wechsel von Anstieg und Abfall läßt sich auch keine regelhafte Dosis-Wirkungs-Beziehung ableiten. Die Einzelwerte sind weitgehend unauffällig. Nur in D7 bei einem Probanden mit Ausgangswerten an der oberen Normgrenze erfolgt nach Medikation ein Anstieg auf 20 U/l .

GPT: Hier liegen beide Mittelwertskurven eher im unteren Normbereich (23 U/l). Der Kurvenverlauf ist ziemlich regellos, mit allerdings geringen Standardabweichungen. Trotzdem ergeben sich keine signifikanten Kurvendifferenzen. In D7 läßt sich ebenfalls ein Anstieg beider Kurven mit erheblichen Streuwerten feststellen.

Die Betrachtung der Einzelwerte zeigt, daß dieser Anstieg in D7 vom gleichen Probanden wie oben bei der GOT beschrieben, hervorgerufen wird. (Proband D7c)

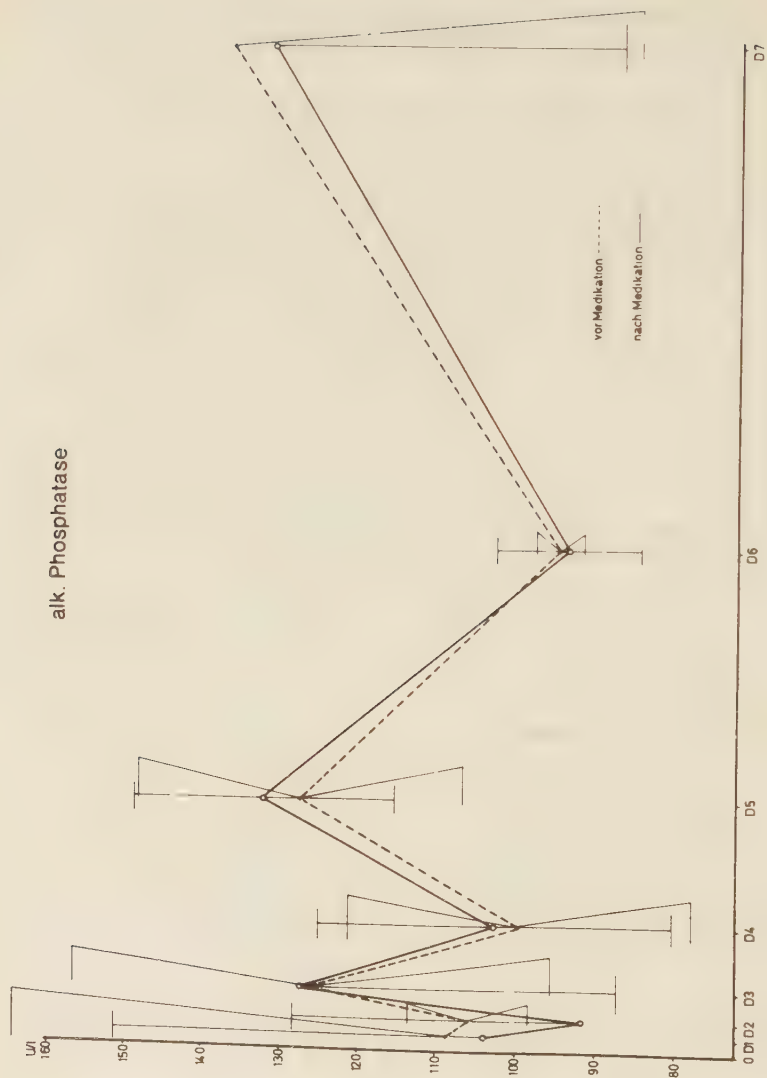
Bei bereits erhöhtem Ausgangswert (27 U/l) ist der Anstieg nach Medikamentengabe auf 28 U/l allerdings sehr gering.

Die anderen Einzelwerte sind unauffällig.

Insgesamt läßt sich von beiden Enzymen sagen, daß die Kurvenverläufe eher zufällig und regellos erscheinen, signifikante Differenzen ebenso fehlen, wie belegbare Beziehungen zwischen Dosis und Spiegelveränderung.

Diese Ergebnisse machen eine Wirkung der Medikation auf die Transaminasen äußerst unwahrscheinlich.

alk. Phosphatase



3.1.5 Alkalische Phosphatase

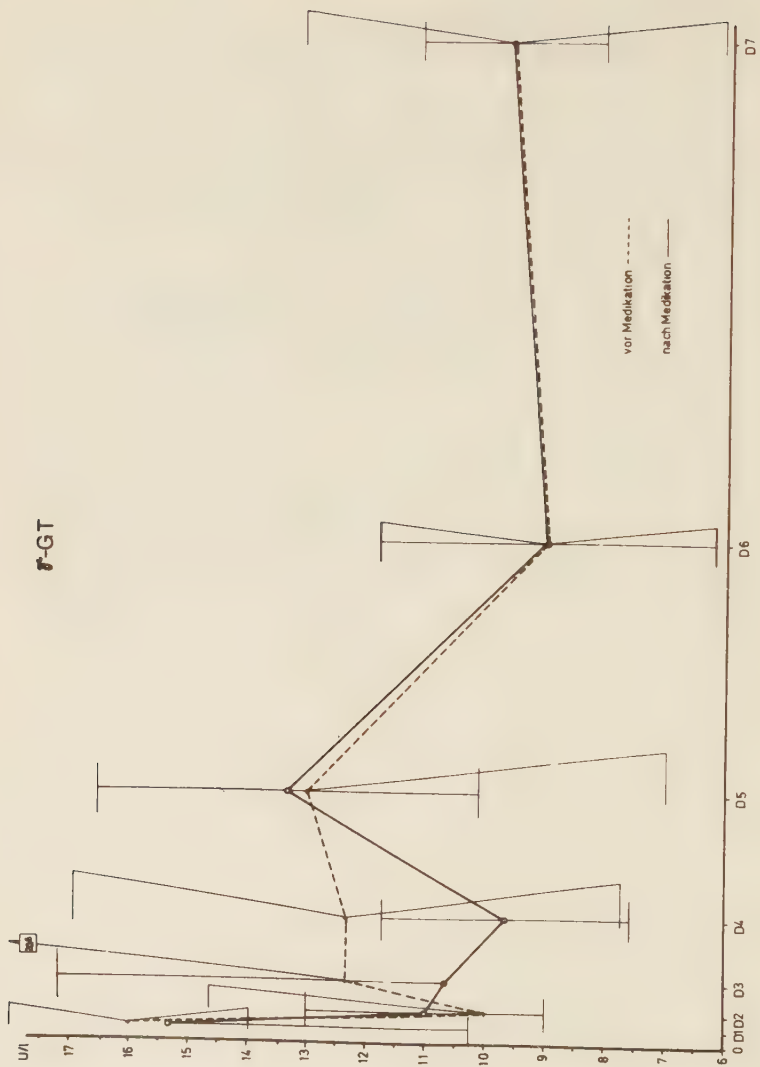
Bei Betrachtung der Grafik fällt der eng gekoppelte Verlauf der Leerwerts- und der postmedikamentösen Kurve auf.

Die maximale Kurvendifferenz liegt in D2 und beträgt 14 U/l, was etwa 13% des Ausgangswertes entspricht. Beide Kurven liegen im Mittelfeld des Normbereichs und verlassen diesen bei keiner Dosierung, selbst wenn die beträchtlichen Standardabweichungen hinzugeschlagen werden.

Bei keiner Dosisgruppe trat ein signifikanter Unterschied auf, was auch im Hinblick auf die minimalen Kurvendifferenzen und die großen Standardabweichungen nicht zu erwarten war.

Auch die Einzelwerte sind unauffällig, wenn man von einer geringfügigen Überschreitung des Normbereichs (um 5 U/l) in D7 absieht.

So ergeben sich sowohl aus der Signifikanzberechnung, als auch aus dem allgemeinen Kurvenverlauf, deren Form und Lage im Normbereich, keine Anhaltspunkte für eine medikamentöse Wirkung.



3.1.6 $\bar{x}$ - GT

Beide Wertekurven bewegen sich im Mittelfeld des Normbereichs, überschreiten aber die Normgrenzen trotz erheblicher Streuung der Einzelwerte nicht.

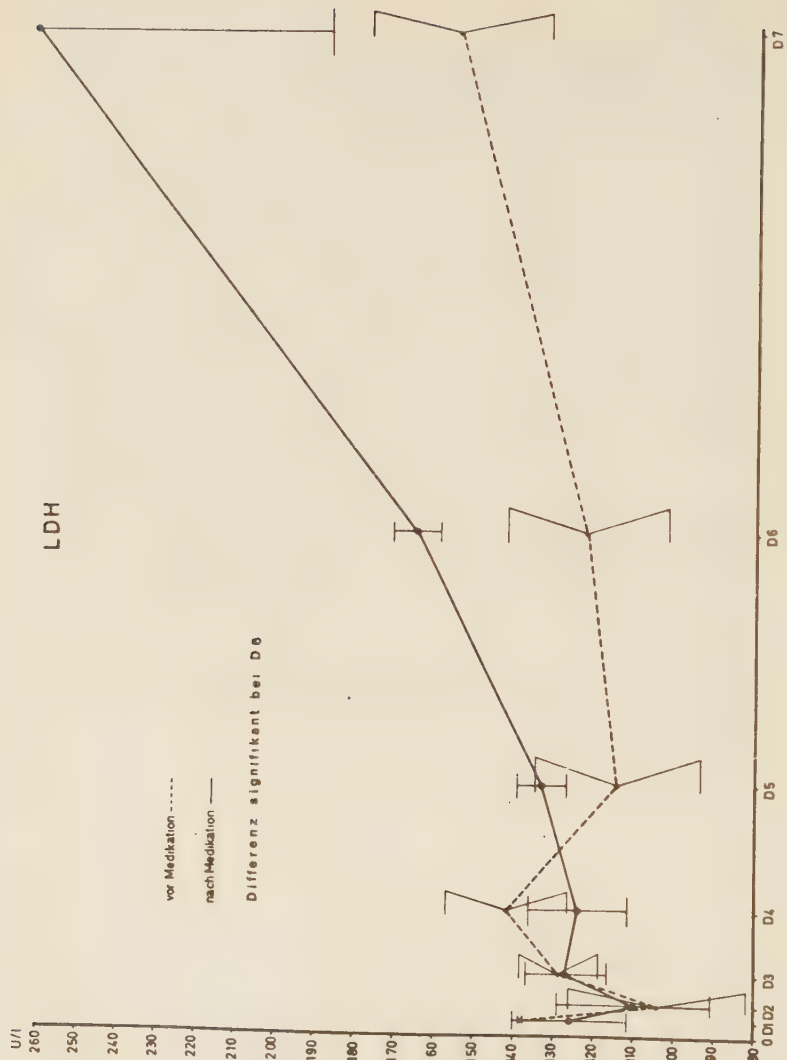
Eine auffällige Diskrepanz beider Kurven tritt bei D3 und D4 auf. Hier fallen die Werte nach Medikation um bis zu 22%.

Dieser doch beträchtlichen Auslenkung kommt aber im Hinblick auf die fehlende Signifikanz und den sonst sehr homogenen Kurvenverlauf, der zwischen D6 und D7 sogar völlig identisch ist, keine Bedeutung zu. Dieser wenig differierende Verlauf beider Kurven, vom Bereich zwischen D3 und D4 abgesehen, verhindert zusammen mit den doch beträchtlichen Standardabweichungen das Auftreten von Signifikanzen, - die t-Werte sind bei allen Dosisgruppen weit von der Signifikanzgrenze entfernt.

Auch die einzelnen Serumwerte zeigen keine Auffälligkeiten, bis auf eine Ausnahme bei Dosisgruppe 6.

Hier wurde vom Labor ein völlig unwahrscheinlicher Wert ermittelt (900 U/l), der für die Auswertung eliminiert werden mußte.

Die verbleibenden beiden, zufällig identischen Wertepaare machen die Berechnung des t-Tests mathematisch unmöglich. Somit ergeben sich auch hier keine Hinweise einer speziellen Wirkung der Testsubstanz.



3.1.7 LDH

Die Ausgangswerte der LDH bleiben bei allen Dosisgruppen im Normbereich, also unter 240 U/l.

Die Mittelwerte nach Medikation zeigen bis D 4 einen ziemlich heterogenen Verlauf, bei allerdings recht kleinen Standardabweichungen.

Ab D 5 gleichen sich dann die Ausgangs- und die resultierende Kurve, was dafür spricht, daß die Höhe des Δ -LDH auch vom Niveau des Ausgangsspiegels abhängt.

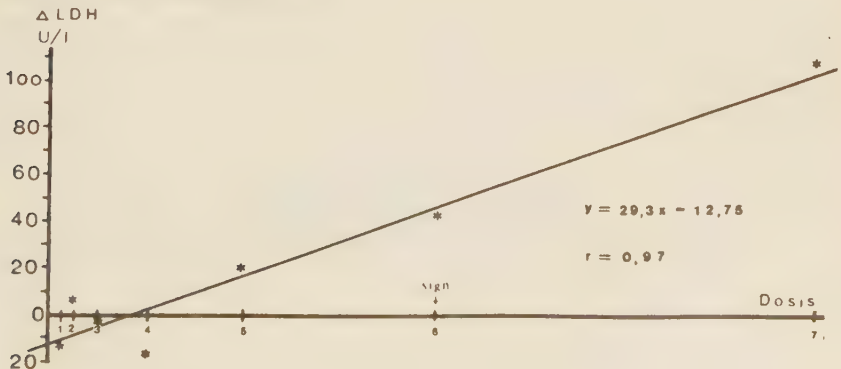
Die Mittelwerte nach Medikation liegen mit der Dosis steigend, höher als die Ausgangswerte, so daß man einen Einfluß des Medikaments bzw. der Dosis vermuten kann, der sich rechnerisch eindeutig aber nur für D 6 zu bestätigen scheint.

Hier ergibt sich im t - Test auf dem 5%- Niveau Signifikanz, die sich aber trotz höheren Mittelwertsunterschieds, wegen der größeren Standardabweichung, bei D 7 nicht fortsetzt.

Bei dieser Dosierung verläßt die LDH-Kurve sogar den Normbereich und klettert auf 263,3 U/l.

Sie liegt damit rund 10% über der Norm.

Die zur weiteren Klärung erstellte Korrelations- und Regressionsrechnung ergab eine, mit $r = 0,97$ überraschend gute ($p < 1\%$) lineare Korrelation zwischen der Dosis und Δ -LDH.

KORRELATION DOSIS $\rightarrow$ Δ LDH:

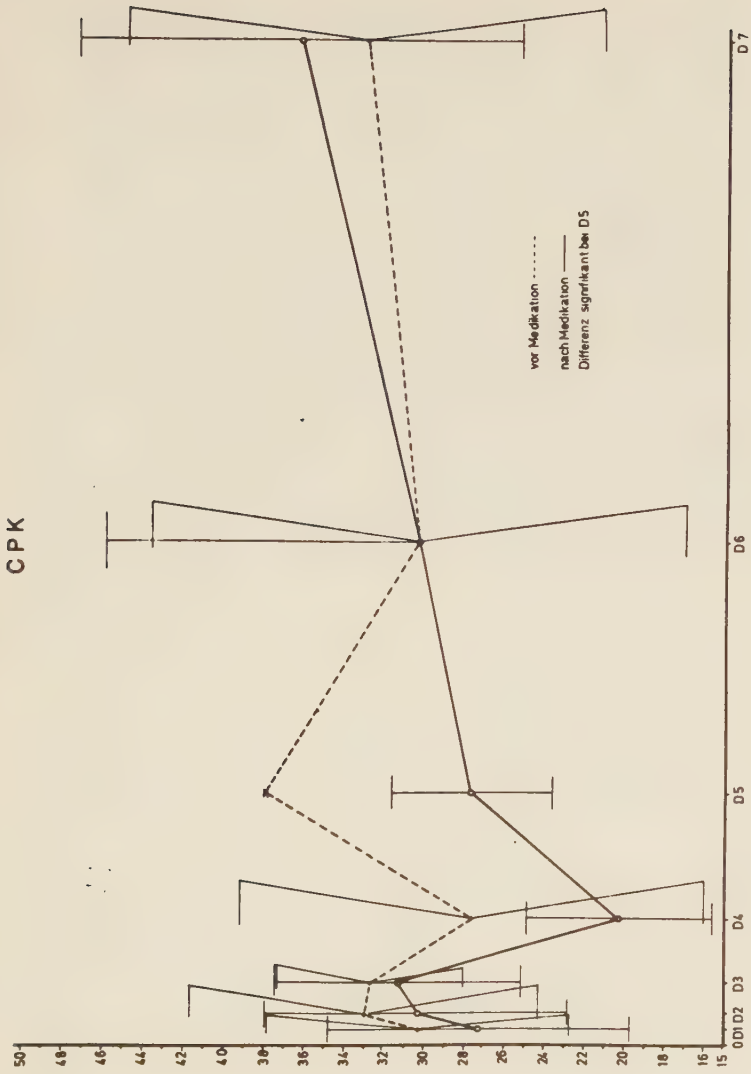
Dieser in der Grafik dargestellte Zusammenhang stellt event. einen wichtigen Hinweis für eine Beeinflussung des LDH-Spiegels durch das applizierte Pharmakon dar.

Betrachtet man die Einzelwerte so ergeben sich für D5 und D7 Besonderheiten.

Bei D5 wurde ein Wert durch Laborfehler nicht erfaßt. Der t-Test ist somit mathematisch zwar durchführbar, verliert aber jede Aussagekraft, selbst wenn Signifikanz eintreffen sollte.

Bei D7 fällt auf, daß von 3 Werten nach Medikation 2 über der Norm liegen. Jedoch klettert nur einer mit 336 U/l in pathalogische Bereiche.

Derselbe Proband (D7 c) zeigt ferner geringgradige Abweichungen der Leberwerte GOT, GPT und AP von der Norm, so daß ein kryptogener, geringfügiger Leberdeffekt vermutet werden könnte.



3.1.8 CPK

Die CPK-Werte sowohl vor, als auch nach Medikation verhalten sich gänzlich unauffällig. Die Normgrenze wird in keinem Fall erreicht oder gar überschritten.

Zwar trat in D5 eine signifikante Vor-Nach-Differenz auf, jedoch ist diese nicht aussagekräftig.

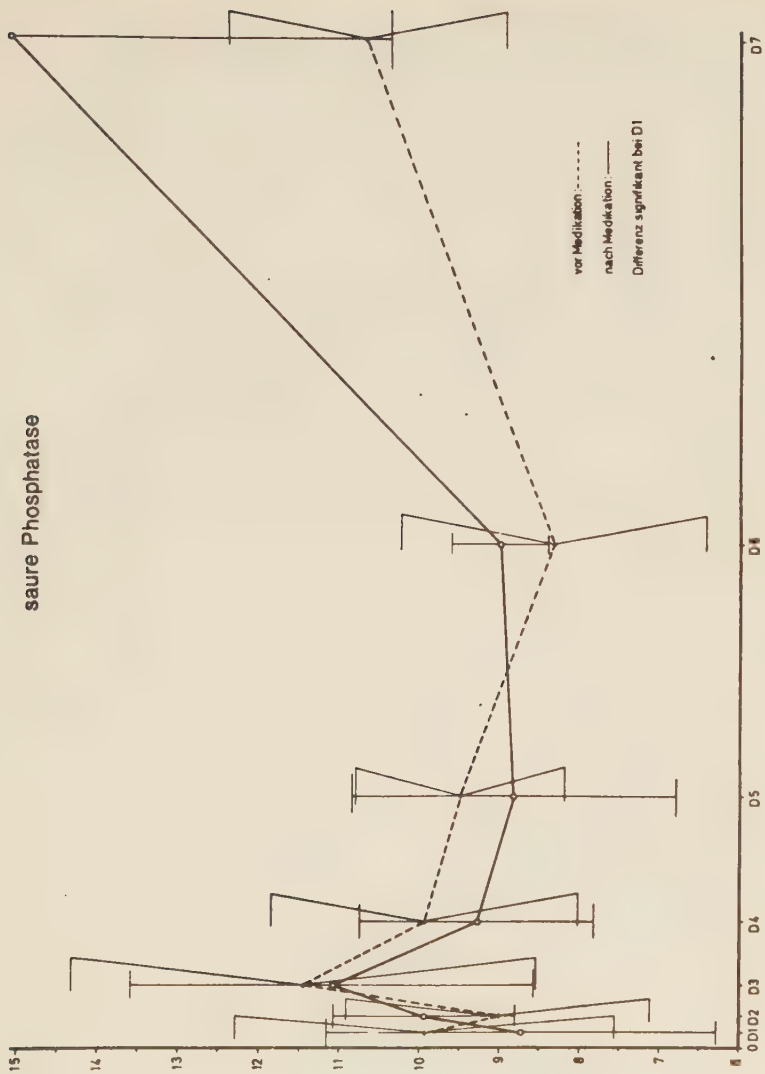
Die sehr inhomogenen Varianzen dieser Dosisgruppe verbieten an und für sich die Durchführung eines t-Tests.

Auch sonst läßt der Kurvenverlauf nicht den Schluß etwa auf eine korrelative Dosisabhängigkeit des Δ -CPK zu.

Allerdings ist nicht zu verkennen, daß bei D6 und D7 steigende Tendenz besteht, was jedoch nicht ausreicht, um irgendwelche Schlußfolgerungen zu ziehen.

Auch die Einzelwerte liefern keine zusätzliche Information. Lediglich der in D7 erwähnte Anstieg manifestiert sich hier nochmals eindeutig.

Insgesamt lassen die geringen und auch numerisch diskreten Veränderungen keinen Schluß auf einen Einfluß der Medikation bezüglich des Serum-CPK-Spiegels zu.



3.1.9 Saure Phosphatase (SP)

Die Veränderungen der SP-Werte nach Medikation sind sehr diskreter Natur und liefern kaum bemerkenswerte Erkenntnisse.

Zwar trat bei D1, der niedrigsten Dosis, ein signifikanter Vor-Nach-Unterschied auf, jedoch kann man im Hinblick auf den weiteren Kurvenverlauf, dem kaum größere Bedeutung zusprechen.

Die sich im folgenden ergebenden Schwankungen, maximal 13% bezogen auf die Ausgangskurve, sind größenordnungsmäßig bedeutungslos und haben wahrscheinlich andere Ursachen als die Verabreichung des Medikaments.

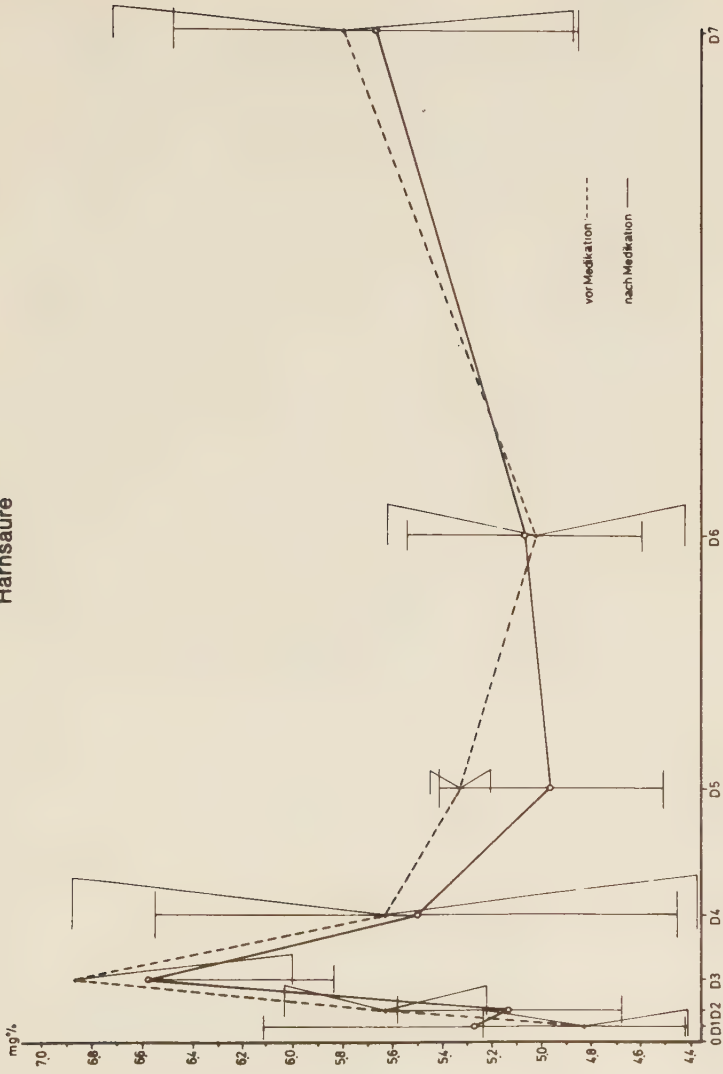
So ist die SP bei Zimmertemperatur sehr labil und sollte daher möglichst unmittelbar nach Entnahme der Probe verarbeitet werden. Dies war bei uns leider nicht immer möglich. Auch die in einer Vollblutprobe ablaufenden Gerinnungsprozesse können eine nicht exakt bestimmbare SP-Freisetzung bewirken und so zur Diagnoseverfälschung beitragen.

So trat auch bei D7 ein kräftiger postmedikamentöser Anstieg auf, der sogar die Normgrenze (13,5 U/l) um etwa 11% überstieg. Dieser Anstieg geht jedoch überwiegend zu Lasten eines einzelnen Probandenwerts, dessen Gesamt-SP auf 20 U/l kletterte, während die beiden anderen Probandenwerte im normalen Rahmen blieben.

Zu den Einzelwerten (Liste im Anhang) ist noch anzumerken, daß hier die tartatstabile und die tartathemmbar (Prostata-SP) Fraktion getrennt aufgeführt sind.

Da sich aber die Prostata-SP in allen Dosisgruppen völlig unauffällig verhielt, wurde in der grafischen Auftragung auf eine getrennte Darstellung beider Fraktionen verzichtet und nur die Gesamt-SP aufgetragen.

Harnsäure



3.1.10 Harnsäure

Auch hier bewegen sich beide Kurven im oberen Feld des Normbereichs. Nur in D3 wird die Normgrenze, -labor-intern mit 6,6 mg % angenommen, -von den Ausgangswerten überschritten. Dies ist jedoch ohne größere Bedeutung, da der Anstieg (etwa 4%) noch im Bereich der Fehlerbreite der Bestimmungsmethode liegt. Überdies ist der Normbereich selbst äußerst knapp kalkuliert. In der Literatur (z.B.10) wird dieser mit bis zu 7,5 mg % angegeben.

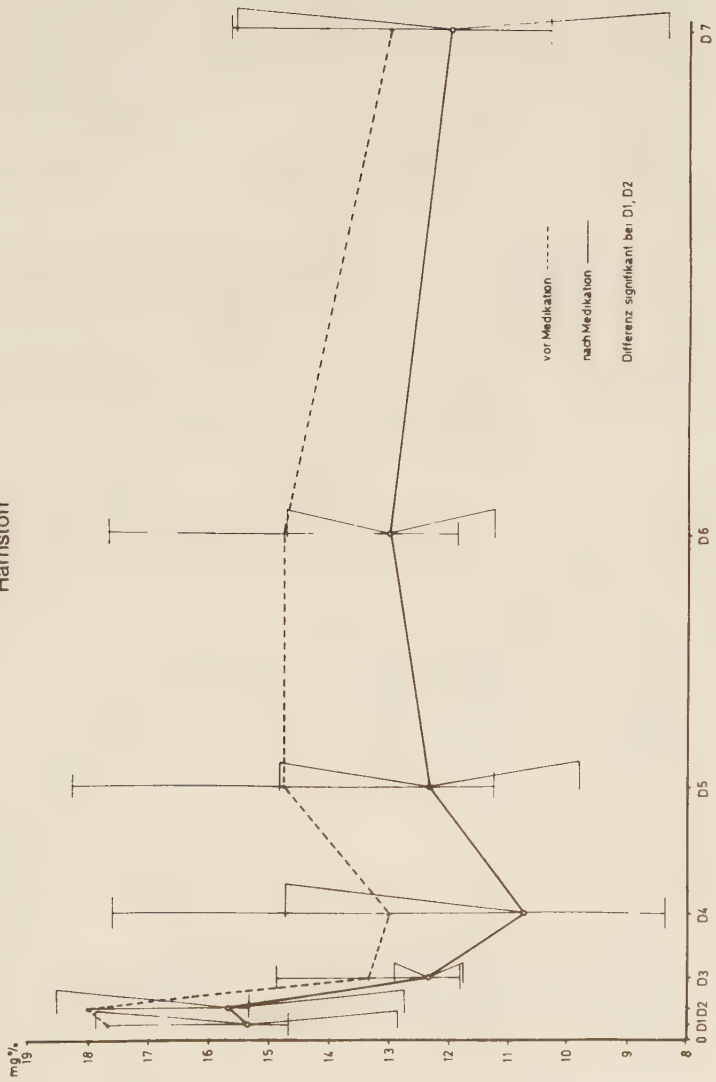
Die Gesamttendenz der Werte nach Medikation geht eher in Richtung Spiegelsenkung, von Ausnahmen in D 1 und D6 abgesehen.

Der größte Abfall liegt bei D5, jedoch ist selbst hier der daraus resultierende t-Wert weit von der Signifikanzgrenze entfernt, so daß insgesamt keine signifikanten Differenzen auftraten.

Die Einzelwerte sind nur in D3 bei einem Probanden mit 7,8 mg % bzw. 7,4 mg % nach Medikation, eindeutig über die Norm erhöht.

Ansonsten ergeben sich keinerlei Besonderheiten, so daß sich abschließend festhalten läßt, daß eine Wirkung des Pharmakons auf die Harnsäurewerte wohl kaum mit Berechtigung angenommen werden kann.

Harnstoff



3.1.11 Harnstoff-N:

Sowohl die Kurve der Ausgangswerte als auch die post-medikamentöse Kurve sind im oberen Normbereich (20 U/l) lokalisiert. Die Normgrenze wird jedoch selbst unter Hinzurechnung der Standardabweichungen in keinem Dosisbereich überschritten.

Ähnlich wie beim Kreatinin fällt auch hier auf, daß die postmedikamentösen Mittelwerte alle unter den Ausgangswerten liegen.

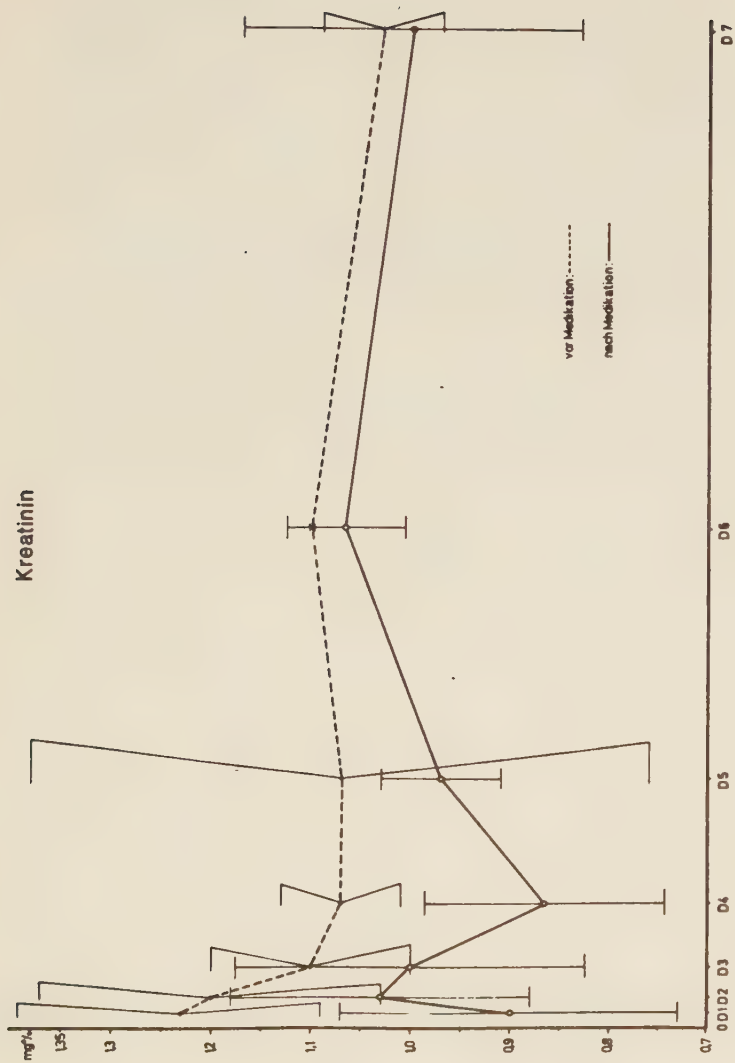
Die Lagedifferenz beider Kurven ist jedoch in allen Dosisbereichen relativ gleichförmig und nimmt auch bei den hohen Dosen nur ganz geringfügig ab, -ein Effekt der beim Kreatinin weit extensiver auftrat.

So sind auch beide Kurven nahezu form- und deckungsgleich, wenn auch lagedifferent.

Die Differenzen, die in D1 und D2 wohl wegen der sehr homogenen Standardabweichungen signifikant sind, schwanken zwischen 2,34 und 1 mg % was 7,5 bzw. 17,5 % des jeweiligen Ausgangswertes entspricht. Ein signifikanter korrelativer Dosis-Wirkungszusammenhang war in keiner der untersuchten mathematischen Beziehungen (exponential, logarithmische, potenz, linear-Beziehung) nachzuweisen.

Auch die Einzelwerte sind unauffällig; frappant ist jedoch, daß bei dosisunabhängiger Betrachtungsweise, von 21 Probanden nach Medikation 20 ein Abfallen des Harnstoffspiegels zeigten.

Nur lediglich in D7 wies ein Proband einen minimalen Harnstoffspiegelanstieg (1 mg%) auf.



3.1.12 Kreatinin

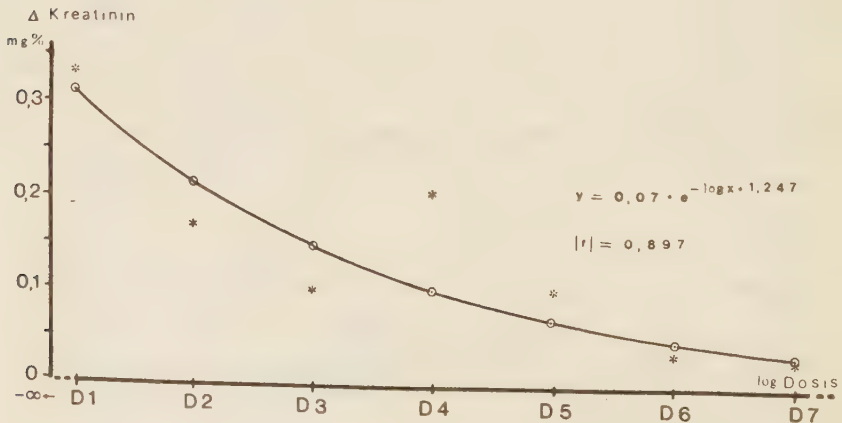
Auffallenderweise liegen die Mittelwerte nach Medikation bei allen verabreichten Dosen eindeutig unterhalb der Ausgangswerte.

Der Kreatininabfall schwankt dabei zwischen 27 und 3 % des jeweiligen Ausgangswerts. Die größten Differenzen liegen bei D 1 und D 4, werden aber mit der Dosis zunehmend kleiner.

Obwohl der t-Test keine signifikanten Unterschiede ergab, was im Hinblick auf die kleine Probandenzahl und die große Streuung der Werte durchaus plausibel zu begründen ist, scheint obiger Befund dennoch näherer Klärung zu bedürfen.

Die daraufhin durchgeführte Korrelationsrechnung ergab mit $|r| = 0,897$ einen knapp signifikanten ($p \leq 1\%$) exponentiellen Zusammenhang zwischen dem log. der Dosis und dem Kreatininabfall. Die Signifikanzgrenze für $V = 5$ liegt bei 0,8745 (aus 61).

KORRELATION log. DOSIS $\rightarrow$ Δ KREATININ :

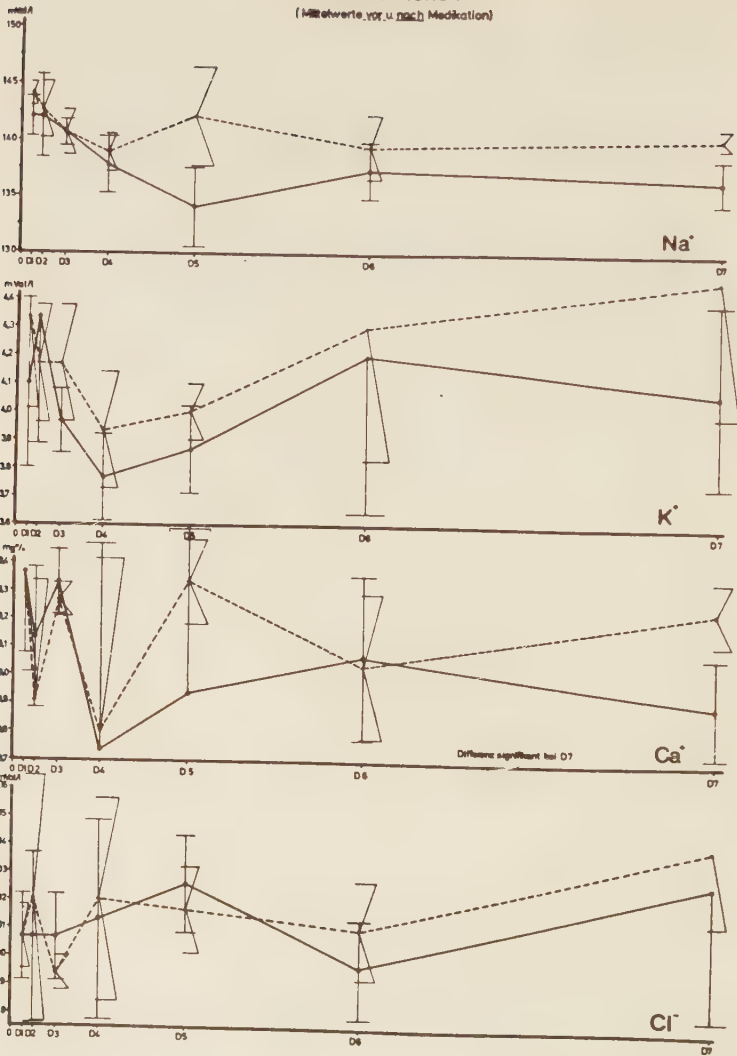


Aus der Regressionskurve der beigelegten Grafik ist ferner ersichtlich, daß sich der Abfall des Kreatininspiegels mit zunehmender Dosis kontinuierlich vermindert, was auf eine (biphasische ?) Wirkung der Medikation hindeuten könnte. Bei Betrachtung der Einzelwerte fallen bis auf geringfügige Normüberschreitungen, allerdings nur bei den Ausgangswerten und maximal um 0,3 mg %, keine weiteren Besonderheiten auf.

Anzumerken wäre noch, daß unabhängig von der Dosis bei 15 Probanden ein Absinken des Kreatinins auftrat, 5 sich neutral verhielten und 5 einen geringfügigen Anstieg erkennen ließen.

Serum-Ionen

(Mittelwerte vor u. nach Medikation)

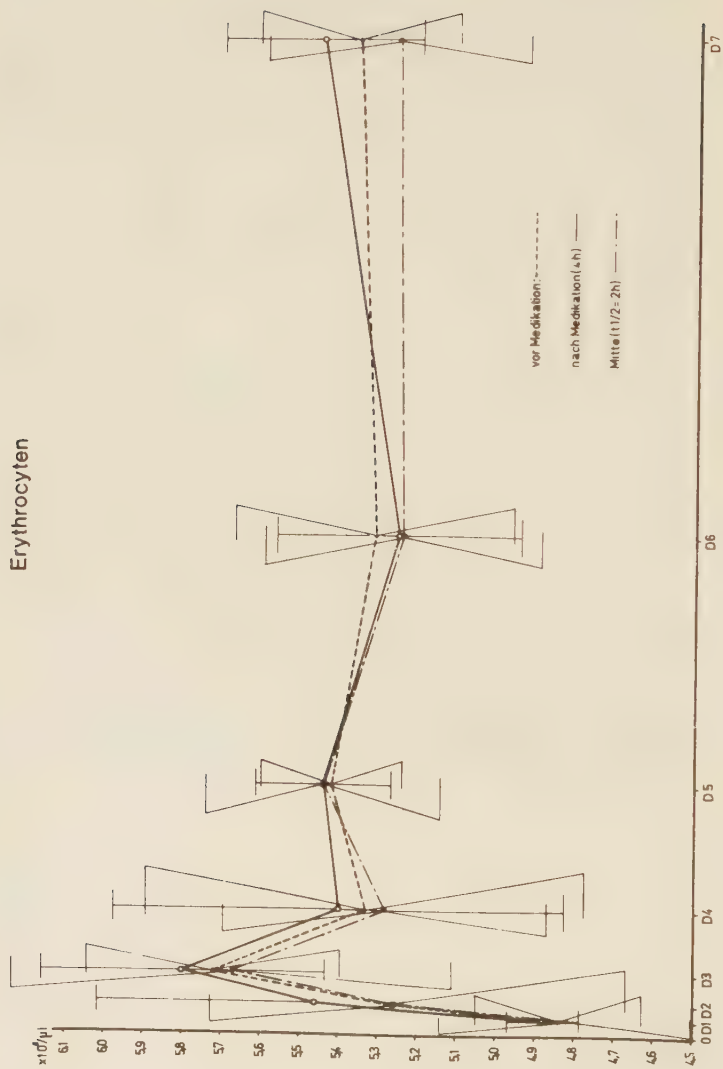


3.1.13 Die Serum-Ionen

Die Natrium, Kalium, Calcium und Chlorid-Serumwerte verhalten sich unter Medikation uneinheitlich. Eine ursächlich eindeutige Wirkung des Pharmakons läßt sich durch die angewandten Methoden mit einigermaßen relevanter Sicherheit nicht nachweisen. Noch am ehesten könnte eine Wirkung der Medikation bei Natrium und Kaliumwerten vorliegen. Besonders die Natriumwerte zeigen unter Medikation abfallende Tendenz, die in D5 sogar zu geringfügiger Normbereichsunterschreitung führt. Bei steigender Dosierung erfolgt jedoch wieder eine Annäherung an die Ausgangswerte. Ähnliche Effekte sind beim Kalium zu sehen. Es erfolgt hier keine Überschreitung der Normgrenzen, jedoch ist in D7 eine stärkere Absenkung zu sehen. Die Kurve der Calciumwerte verhält sich recht instabil, so daß sich keine einheitliche Tendenz ablesen läßt. Dies würde gegen den Einfluß der Mediaktion sprechen, wenn nicht in D7 ein signifikanter Unterschied aufträte. Hier ist jedoch anzumerken, daß die Proben der Dosisgruppe 7 im Kühlschrank zwischengelagert waren, so daß die Signifikanz wahrscheinlich als Artefakt zu deuten ist.

Auch der variantenreiche Verlauf der Chloridwerte bei denen die postmedikamentöse Kurve die Ausgangskurve umspielt, spiegelt eher den Einfluß von Störfaktoren, als einen tatsächlichen Effekt der Medikation wieder.

Erythrocyten



3.2.0 Blutbild

3.2.1 Die Erythrozyten

Das Verhalten der Erythrozyten unter Medikation bietet wenig Hervorstechendes,- die Veränderungen sind mehr diskreter Natur.

Von Ausnahmen abgesehen ergibt sich in der Mehrzahl der Dosisgruppen (D1,D3,D4,D7) zwei Stunden nach Medikation ein geringer Abfall,- maximal 1,87% des Ausgangswertes,- mit einem ebenso unbedeutenden Anstieg,- maximal 1,68% des Ausgangswertes,- vier Stunden nach Medikation.

Geringgradig von diesem Variationsmuster abweichendes Verhalten fand sich bei:

D2, hier blieb der 2 h Abfall aus

D5, hier trat der Anstieg bereits nach 2 h auf

D6, hier erfolgt ein nach 4h persistierender Abfall

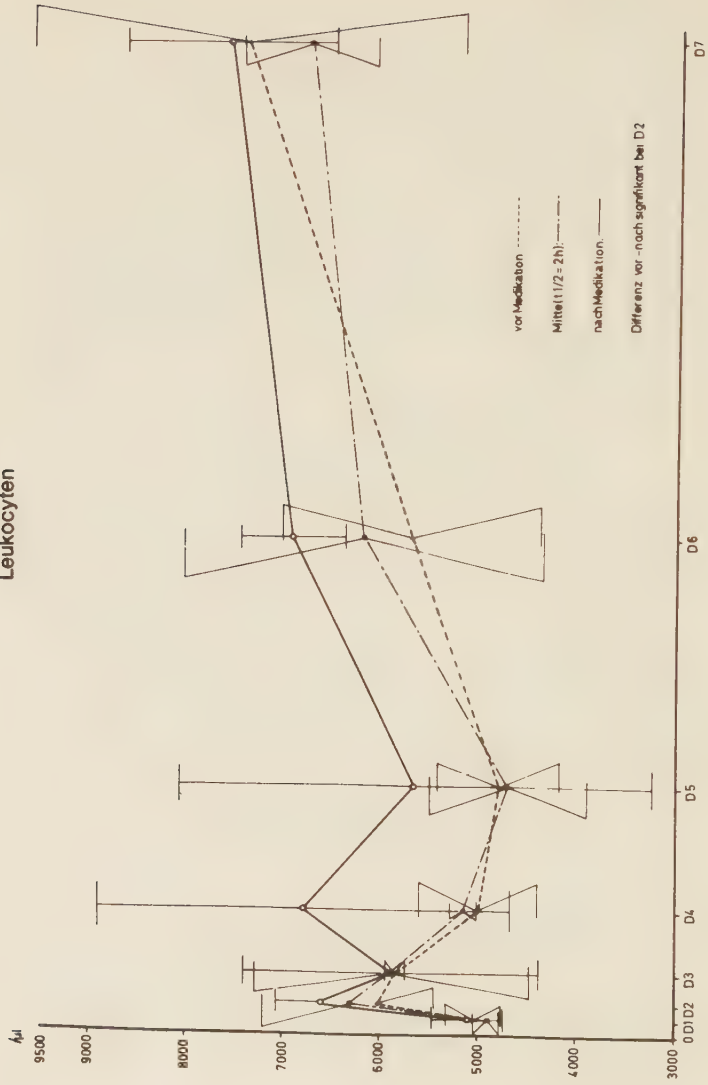
Die beschriebenen Veränderungen sind jedoch so gering, daß sie in der Variationsbreite der Zählmethode ($\pm 2\%$) untergehen.

Auffällig ist jedoch der Anfangsteil des Kurvenverlaufs bis etwa D3. Hier können sich Zufälligkeiten der Probandenauswahl, aber auch systemische Fehler wie Dejustierung des Zählgeräts, Pipettierfehler, Verdunstung von Suspensionsflüssigkeit ect. ausgewirkt haben.

Ferner fällt auf, daß sich die Werte insgesamt, vorwiegend aber bei D3, im oberen Normbereich bewegen,- die Einzelwerte liegen gelegentlich sogar etwas darüber. Dies läßt sich vielleicht damit erklären, daß Proben die durch Venenpunktion gewonnen wurden um bis zu 15% (11) höhere Erythrozytenzahlen ergeben als solche, die mit der Lanzette gewonnen wurden.

Für beide Gewinnungsmethoden gilt aber der gleiche Normbereich. Venöse Proben bewegen sich zwangsläufig eher im oberen Normbereich.

Leukocyten



3.2.2 Gesamtleukozyten

Etwas akzentuierter als bei den Erys tritt hier eine ansteigende Tendenz bei den 4 h post Medikation gewonnenen Werten in Erscheinung.

Bei D2 trat eine signifikante Vor-Nachdifferenz auf. Der größte Anstieg mit immerhin 35,7% vom Ausgangswert liegt in D4.

Während der 4 h - Wert in allen Dosierungen über den Ausgangswert ansteigt, zeigt der 2 h - Wert keinen eindeutigen Trend.

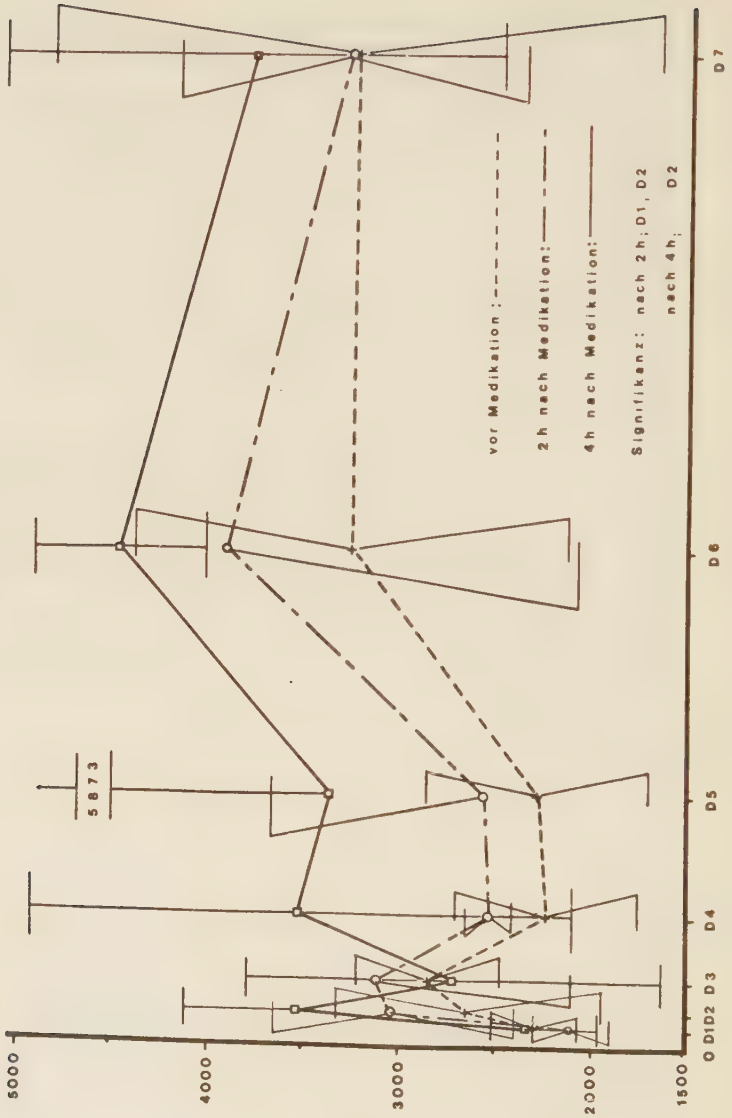
In einem Großteil der Dosisgruppen (D2,D4,D6) nimmt er eine Mittelstellung zwischen Endwert und Ausgangswert ein, sinkt unter den Ausgangswert bei D5,D1 und D7 und zeigt einen allerdings minimalen Anstieg über Ausgangs- und Endwert in D3.

Für die Gesamtleukozytenzahl läßt sich also einerseits unter Medikation eindeutig die Neigung anzusteigen feststellen. Die Höhe des Anstiegs zeigt jedoch keine Korrelation zur verabreichten Dosis.

Auch trat die einzige Signifikanz im unteren Dosisbereich auf (bei D2), ist somit wenig beweiskräftig.

Ursachen des Anstiegs werden also kaum in der Dosierung zu sehen sein.

Segmentkernige



3.2.3 Neutrophile3.2.3.1 Segmentkernige

Mittelwerte und Standardabweichungen

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
vor	2292 ±234	2650 ±679	2830 ±398	2229 ±478	2246 ±594	3241 ±1136	3235 ±1597
nach 2h	2117 ±221	3040 ±644	3100 ±1006	2539 ±135	2567 ±1108	3904 ±1848	3268 ±915
nach 4h	2343 ±387	3524 ±584	2714 ±1089	3522 ±1428	3370 ±2467	4466 ±457	3771 ±1304

Signifikanz: (p=5%, t = 4,3027; p=1% t = 9,9248)

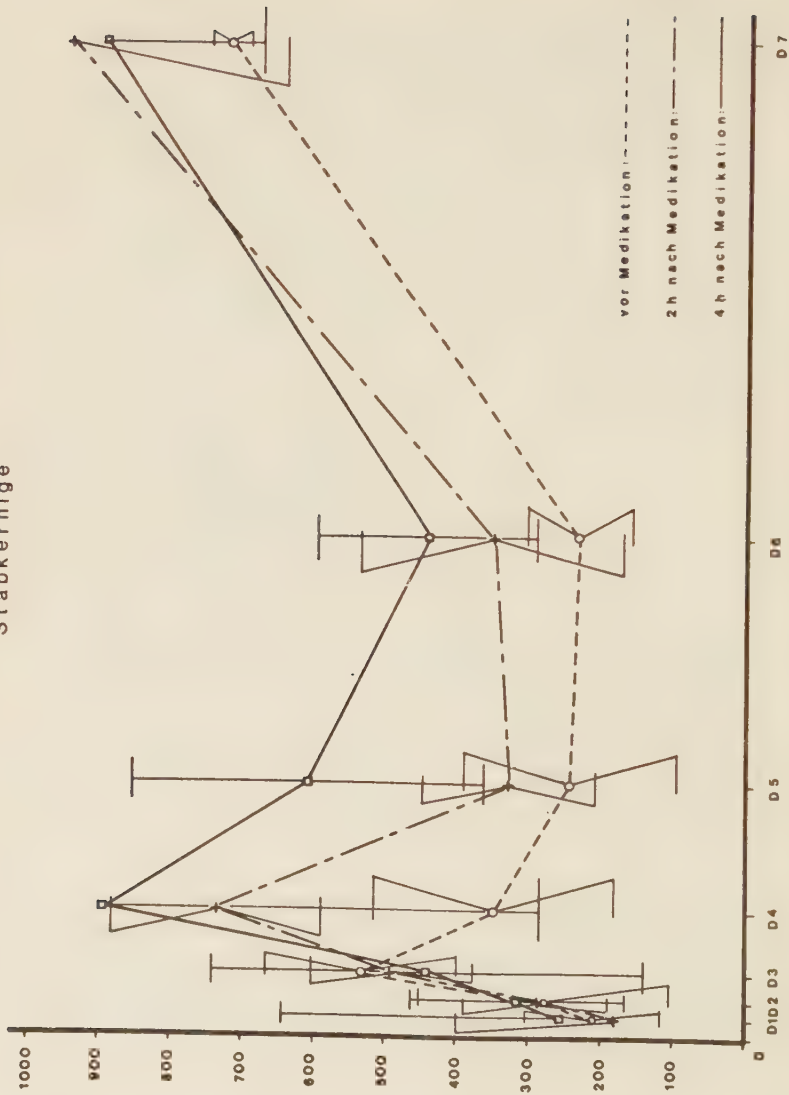
t nach 2 h	t nach 4 h	Dosisgruppe
6,26	/	D 1
13,92	9,03	D 2

Der Anstieg der Leukozyten nach Medikation ist, wie hier deutlich wird, vorwiegend auf eine Vermehrung der Neutrophilen zurückzuführen.

Eine Ausnahme bildet die Dosisgruppe D3; hier liegt der 2 h-Wert sowohl über dem Ausgangswert als auch über dem Endwert. Bei den übrigen Dosierungen nimmt der 2 h-Wert jeweils eine Mittelstellung zwischen Ausgangs- und 4 h-Wert ein.

Die Einzelwerte der Probanden zeigten keine Besonderheiten, -insbesondere keine Abweichungen von der Norm. Der größte Anstieg mit 58% des Ausgangswerts liegt in D4. Auch die signifikanten Unterschiede finden sich in den unteren Dosisbereichen, was, da auch kein signifikantes korrelatives Dosis-Wirkungsverhältnis bestand, eher gegen die Kausalität der Medikation spricht.

Stabkernige



3.2.3.2 Stabkernnige

Mittelwerte und Standardabweichungen

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
vor	208 +92	275 +174	528 +132	343 +165	241 +149	229 +74	716 +28
nach 2h	177 +221	287 +100	489 +110	731 +148	329 +122	349 +185	937 +303
nach 4h	253 +387	315 +146	441 +300	891 +614	609 +246	431 +152	894 +223

Signifikanz: keine

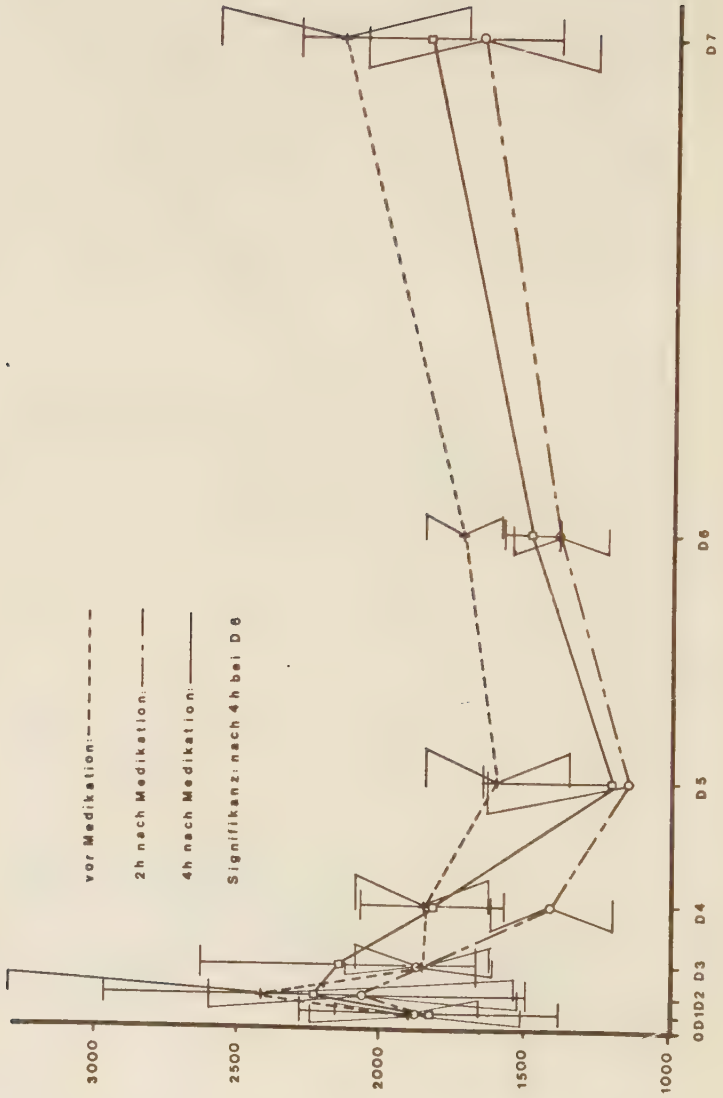
Die Stabkernnigen zeigen in den einzelnen Dosierungen recht unterschiedliches Verhalten, wobei die Haupttendenz in Richtung Anstieg geht.

Besonders eklatant tritt dies bei Dosis 4 zutage, - der Anstieg beträgt nach 4 h 160%, nach 2 h 113% des Ausgangswertes. Gesamtleukos und Segmentkernnige zeigen bei dieser Dosis ebenfalls maximale Anstiege.

In den folgenden höheren Dosisbereichen werden die Anstiege zusehends geringer. Die Dosierung bis D3 ergibt hingegen kaum nennenswerte Veränderungen. Daraus läßt sich schließen, daß die Höhe der Dosis kaum Einfluß auf die Größe des Anstiegs hat. Auch ergaben sich weder signifikante Differenzen, noch korrelative Zusammenhänge zwischen Dosis und Anstieg, was die Akausalität der Medikation bzw. Dosishöhe für die Vermehrung der Stabkernnigen untermauert.

Die einzelnen Probandenwerte waren insofern auffällig, als bei fast allen Gruppen der Normbereich von $350/\mu l$ überschritten wurde. Mit Ausnahme von D1 und D6 war aber bereits in jeder Gruppe mindestens ein Ausgangswert erhöht, so daß auch hier die Medikation nicht als Ursache anzusehen ist.

Lymphozyten



3.2.4 Lymphozyten

Mittelwerte und Standardabweichungen:

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
vor	1893 ±254	2416 ±830	1845 ±237	1848 ±228	1595 ±254	1722 ±129	2147 ±428
nach 2h	1889 ±369	2062 ±533	1861 ±250	1422 ±211	1147 ±478	1388 ±159	1670 ±593
nach 4h	1825 ±450	2226 ±731	2176 ±475	1815 ±249	1208 ±440	1484 ±104	1846 ±444

Signifikanz: ($p=5\%$, $t = 4,3027$; $p=1\%$, $t = 9,9248$)
nach 4 h bei Dosis 6: $t = 8,00$

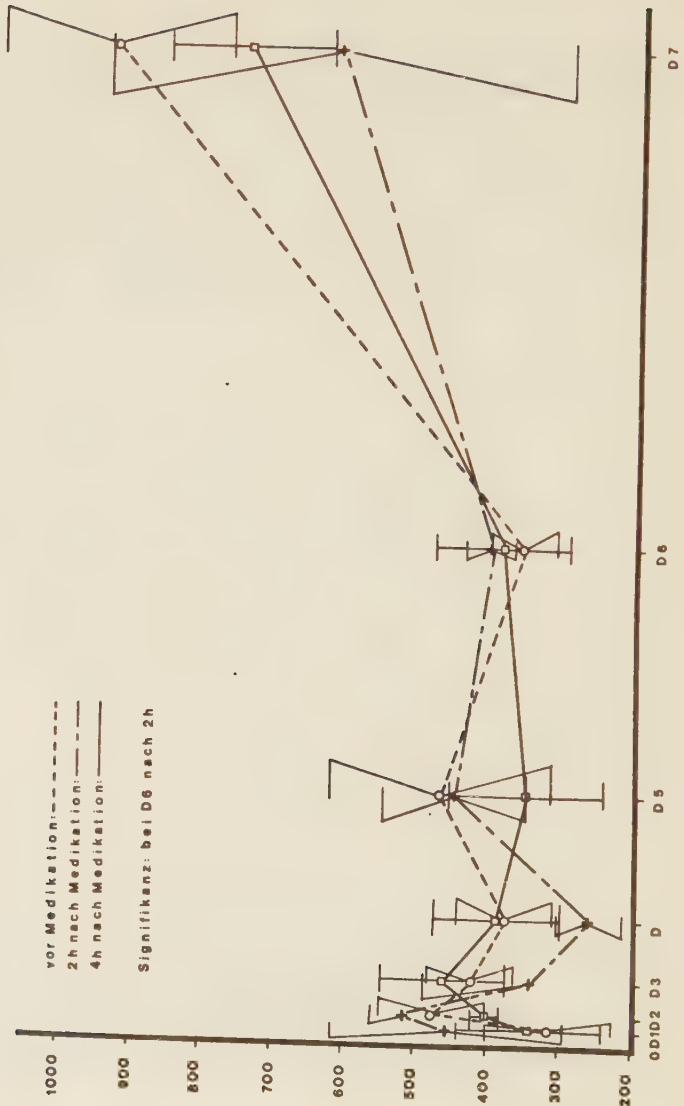
Als wesentlichstes Merkmal das die Lymphozyten unter Medikation bieten, läßt sich ab D4 ein ausgeprägter Abfall der 2 h-Werte konstatieren. Die 4 h-Werte liegen bereits wieder etwas höher, was auf eine gewisse Erholung des Blutbildes schließen läßt.

Ansteigende Werte nach 2 h und nach 4 h ergeben sich nur in D3. In D1 zeigt sich ein flüchtiger Anstieg des 2 h - Wertes, während sich in D2 die Werte wie in den anderen Dosisgruppen verhalten.

Die einzige signifikante Differenz bezieht sich auf den 4 h - Wert in D6. Die Signifikanz ist aber wohl eher als Produkt der besonders kleinen Streuung in dieser Dosisgruppe, den als Ergebnis der Größe des Lymphozytenabfalls anzusehen, -beruht also auf Zufall.

Der größte Mittelwertsunterschied, der allerdings zu keiner Signifikanz führt, liegt mit 28% in D5 und führt (2 h-Wert) im s-Bereich zu einer deutlichen Unterschreitung der Normgrenze ($1000/\mu l$). Dies ist vor allem auf einen einzelnen Probandenwert zurückzuführen, der bis auf $758/\mu l$ abfiel, sich im Anschluß aber wieder erholte.

Monozyten



3.2.5 Monozyten

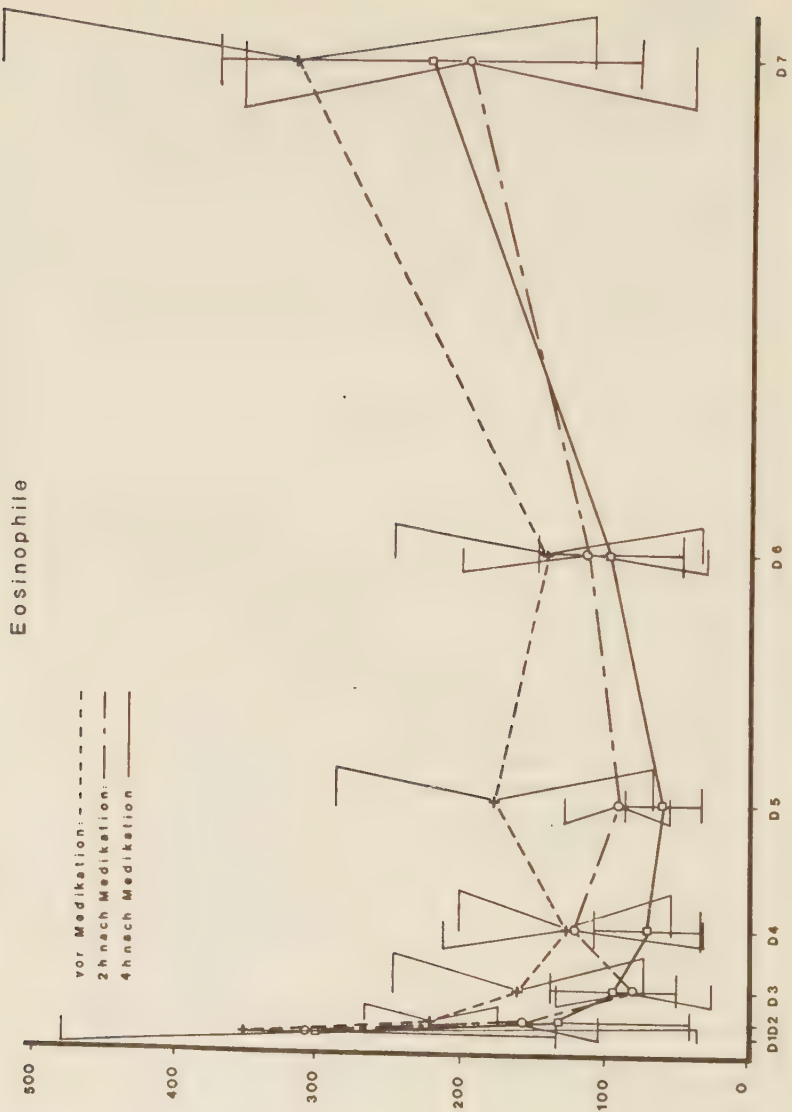
Mittelwerte Standardabweichung:

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
vor	312 ±89	471 ±71	419 ±60	373 ±67	468 ±156	355 ±46	928 ±160
nach 2h	451 ±159	510 ±49	337 ±151	261 ±44	446 ±102	402 ±34	613 ±323
nach 4h	343 ±99	398 ±17	457 ±85	389 ±85	346 ±109	383 ±92	741 ±116

Signifikanz: ($p = 5\%$, $t = 4,3027$)

t nach 2 h bei D6: 5,29

Aus den Kurvenverläufen ergeben sich kaum Aspekte die eine Bezugnahme zur applizierten Dosis gestatten würden. Die teils steigenden, teils abfallenden Monozytenzahlen, -es sind sowohl die 4 h- als auch die 2 h-Werte betroffen, -bieten ein variables, regelloses Bild. Die Medikation als Ursache, -oder gar eine Dosisabhängigkeit, -anzunehmen, erscheint kaum gerechtfertigt. Die signifikante Differenz nach 2 h in D6 ist als einziger Anhaltspunkt wenig aussagekräftig. Betrachtlich ist jedoch der Abfall nach 2 h in D7, -um etwa 34% vom Ausgangswert. Wegen der enormen Streuung ergab sich jedoch keine Signifikanz. Die Einzelwerte zeigten mit Ausnahme der Gruppe 7 keine Besonderheiten. Dort hatten 2 Probanden erhöhte Ausgangswerte, die sich im weiteren zeitlichen Verlauf normalisierten. Beim 3. Probanden dieser Dosisgruppe, mit normalem Ausgangswert, stiegen die Monozyten während des Versuchs geringfügig über die Norm an.



3.2.6 Eosinophile

Mittelwerte und Standardabweichungen:

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
vor	349 ±314	219 ±46	161 ±86	128 ±74	176 ±109	139 ±106	315 ±206
nach 2h	306 ±170	156 ±52	81 ±52	121 ±89	91 ±36	115 ±85	196 ±157
nach 4h	301 ±167	132 ±92	94 ±43	69 ±35	60 ±25	96 ±51	225 ±145

Signifikanz: keine

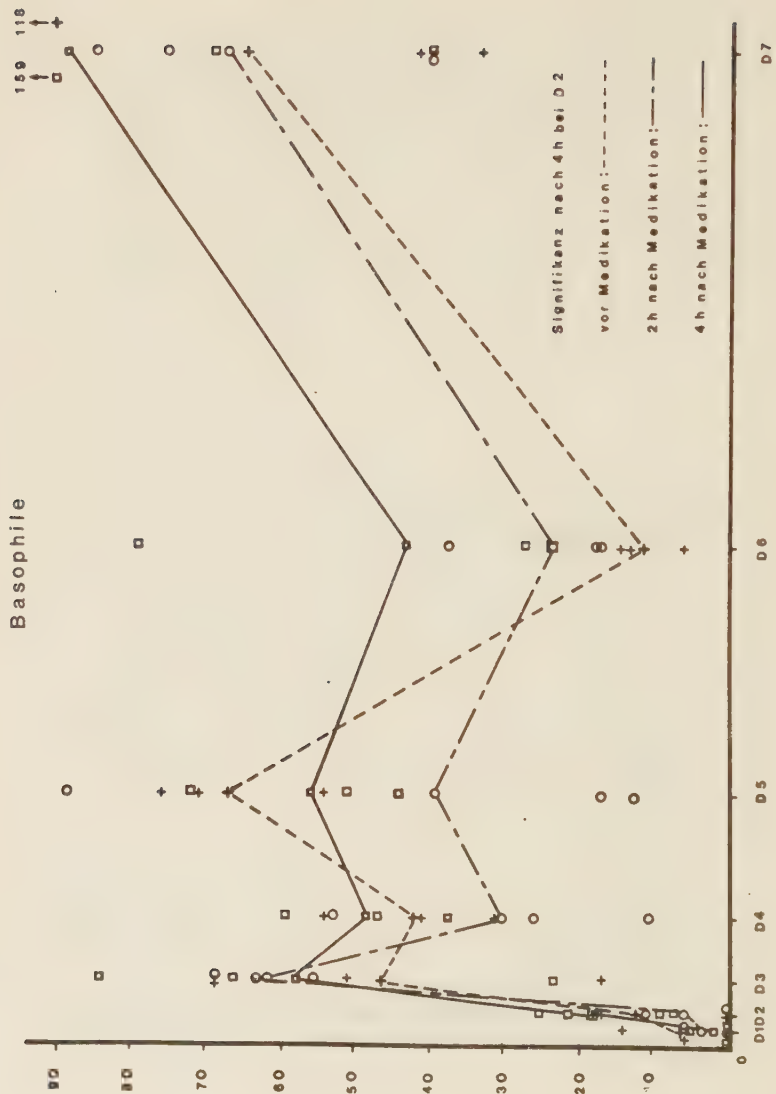
Die Eosinophilen bieten unter Medikation einen recht prägnanten Befund. Eindeutig läßt sich in allen Dosisgruppen ein Abfall feststellen.

Die 4 h-Werte, -Ausnahmen bei D7 und D3-, liegen im allgemeinen tiefer als die 2 h-Werte. Leider ergab sich bei keiner Dosierung im transversalen Vergleich eine statistisch signifikante Absicherung des Effekts.

Die maximale Differenz beider Kurven liegt mit 66% des Ausgangswertes in D5. Der durchschnittliche Abfall, berechnet aus den Gruppenmitteln, beträgt nach 4 h $38 \pm 16\%$. Der naheliegende Verdacht auf einen Einfluß des Pharmakons wurde mittels Korrelationsrechnung überprüft. Ein signifikanter Dosis-Wirkungsbezug konnte mit $|r| = 0,195$ nicht bestätigt werden.

Die Einzelwerte der Probanden wiesen Besonderheiten auf. In D1 hatte ein Proband mit 717 Eosinophile $/\mu\text{l}$ einen stark erhöhten Ausgangswert, was auf eine Atopieneigung hindeuten könnte. Unter Medikation zeigten sich bei ihm jedoch keinerlei Allergiezeichen.

Je ein Proband der Gruppe 5 und 6 hatten Ausgangswerte, die, -in D6 erheblich, - unter der Norm lagen.



3.2.7 Basophile

Mittelwerte und Standardabweichungen:

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
vor	6 ±7	12 ±10	46 ±26	42 ±12	67 ±12	11 ±4	64 ±47
nach 2h	3 ±3	6 ±6	62 ±7	30 ±22	39 ±43	23 ±12	67 ±24
nach 4h	2 ±3	18 ±9	58 ±31	48 ±11	56 ±15	43 ±31	89 ±62

Signifikanz: ($p=5\%$, $t = 4,3027$) t nach 4 h bei D2: 6,00

In Anbetracht der kleinen Zahl (maximal 1% der Gesamt-leukos) ist die statistische Unschärfe bei der Bestimmung der Basophilenzahl besonders groß, was sich zum Teil auch in den erheblichen Standardabweichungen ausdrückt.

Ein einheitliches Verhalten nach Medikation ließ sich nicht feststellen. Zum Teil erfolgt ein Anstieg zum Teil ein geringer Abfall. Die 4 h-Werte liegen bis auf Ausnahmen in D1 und D5 durchwegs höher als die Ausgangswerte. Es ergeben sich somit keine Anhaltspunkte für eine anaphylaktoide Wirkung des Pharmakons, die mit einem Basophilenabfall einhergehen würden.

Der maximale Anstieg liegt mit 291% des Ausgangswertes in D6, -die einzige Signifikanz trat in D2 auf.

Auffällige Einzelwerte wiesen je ein Proband der Dosisgruppe D1 und D2 auf. Hier konnten trotz Durchmusterung des jeweils gesamten Ausstrichs keine Basophilen gefunden werden.

In fast allen Ausstrichen (obige Ausnahme) fanden sich teilweise zahlreiche freie Basophilengranula. Es war jedoch nicht zu klären, ob es sich um ein Artefakt (Ausstrich-technik), oder um eine Medikamentenwirkung handelt.

3.3.0 Zusammenfassung der Nachbefragung:

Von den insgesamt 18 ausgegebenen Fragebogen kamen 16 ausgefüllt zurück. (Fragebogenmuster im Anhang)

Bewertungsschema:

Ø = nicht vorhanden, kein

0 = normal, wie immer ...

+1 = leicht, besser, stärker, öfter oder sinngemäß

+2 = deutlich " " " " "

+3 = erheblich " " " " "

-1 = leicht, schlechter, weniger, gehemmt oder sinngemäß

-2 = deutlich " " " " "

-3 = erheblich " " " " "

A. Verdauungstrakt:

1.) Appetit: D7 a: deutlich ↓ (-2), sonst alle 0

2.) Durst: D3 b: leicht ↓ (-1), c: leicht ↑ (+1)

D6 c: gibt 1/2 l Trinkmenge an bei gleichzeitig 0, also ↓

D5 a: deutlich erhöht, 4 l/die (+2)
alle anderen normal

3.) Trockener

Mund

D1 a: gibt trockenen Mund an

D5 a: trockener Mund

D7 a: trockener Mund

4.) Übelkeit: D7 a: leichte Übelkeit

alle anderen normal

5.) Erbrechen: alle Ø

6.) Stuhl: alle 0 (1 - 3 mal /die)

7.) Wasserlassen: D6 a: gibt ca. 10 mal an, also ↑ ; bei allen anderen Dosierungen 2 - 5 mal

B Atmung und Kreislauf:

D2 b: gibt "pelzigwerden" des kleinen und des Ringfingers der linken Hand an, (Durchblutungsstörung? neurale Störung?) jedoch am nächsten Tag wieder vorbei!

D3 b: Herzklopfen

D7 a: Atemnot beim Treppensteigen

C Haut:

D3 b: Jucken der Handinnenflächen, Oberseite der Unterarme, Wangen und Rücken mit Quaddeln übersät, starker Juckreiz, -Symptomatik bis zum Morgen nach Versuch anhaltend (Allergie?)

C Sensorium:

D3 b: Verschwimmen vor den Augen

D4 c: leichter Druck in den Augenhöhlen

D6 a: leichtes Ohrensausen

D7 a: sehen wie mit zu weit aufgerissenen Augen (wahrscheinlich ist eine gewisse Blendempfindlichkeit gemeint)

E Motorik:

D3 b: leichte Ungeschicklichkeit (1)

D3 c: leichte Gehstörungen (1)

D7 a: erhebliche Gleichgewichtsstörungen (2)

Ungeschicklichkeit (1)

stärkere Gehstörungen (3)

leichtes Zittern

leichte Sprechstörungen

Symptome bis ca. 3 Stunden nach Versuch anhaltend.

F ZNS:

- D3 b: leichte Konzentrationsstörungen (1)
 leicht verlangsamtes Denken (1)
 Vergesslichkeit (1)
 Tagträumen, geringgradig (1)
 Stimmung tagsüber (-1) = leicht depressiv
- D3 c: Tagträumen (1)
 Stimmungslage tagsüber leicht euphorisch (+1)
- D4 c: relativ gute Laune tagsüber (ohne Bewertung)
- D5 a: stärkere Konzentrationsstörungen (2)
 verlangsamtes Denken (1)
 besonders müde und matt tagsüber
- D5 b: leicht gehobene Stimmung tagsüber (+1)
- D6 c: leicht gehobene Stimmungslage tagsüber (+1)
 verbesserte Konzentration beim Lernen
- D7 a: stärkere Konzentrationsstörungen (2)
 leichte Vergesslichkeit (1)
 Gedächtnisstörungen (1)
 Stimmung tagsüber von (-1) - (+1)
 besonders kurz nach Versuch leichte Euphorie
- D7 b: leichte Gedächtnisstörungen
 Stimmungslage tagsüber (+1)

G Schlaf:

durchschnittl.	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Schlafdauer	/	9	8,8	8	7,67	7,25	7,67
Einschlafen, Bewertungs- faktor ($\bar{x}$)	/	0	+1	0	+0,66	0	+0,33
Schlafqualität	/	0	+0,66	+0,5	+1	-0,33	+0,33

Stimmung nach d. Aufwachen:

D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
keine Ang.	müde	müde	ausgeruht gut gel.	ausgeruht	ausgeruht	frisch
/	/	müde	zwischen müde u. ausgeruht	frisch heiter	ausgeruht	ausgeruht frisch heiter
/	/	frisch	/	müde	ausgeruht	ausgeruht frisch

H. besondere Symptome:

D3 c: nachmittags eingeschlafen

D3 a: "sexuellen Hunger"

D4 c: ganz leichtes Kopfweg

D4 a: starke Abgespanntheit ab 18 Uhr

D5 b: mehrmaliges Aufwachen beim Einschlafen mit Desorientiertheit

D7 a: "Phlebitis" am Unterarm

Als wesentlichste Befunde seien hier herausgegriffen:

- 1.) Proband a der Dosisgruppe 7 zeigte direkt nach dem Versuch und wie sich auch aus der Nachbefragung ergibt, ca. 3 Stunden anhaltende, intensive, ataktische Erscheinungen.
Der Proband war sehr adipös, so daß er, bezogen auf das Blutvolumen (berechnet aus der Körperoberfläche: $\text{Volumen} = 2,8 \text{ l} \times 0,007184 \times \text{Gewicht}^{0,425} \times \text{Größe (cm)}^{0,725}$) und den Durchschnittswert der anderen Probanden der gleichen Dosisgruppe, eine rund 20% höhere Dosis pro l erhalten hatte.
- 2.) Proband b der Dosisgruppe 3 gibt Hauterscheinungen an, die möglicherweise auf eine Allergie schließen lassen.

Die Symptome aller anderen Probanden sind unsicher. Sie spiegeln wohl eher die Erwartungshaltung des Betreffenden, als eine tatsächliche Medikamentenwirkung wieder.

DISKUSSION

4.1.0 DIE SERUMWERTE

4.1.1 Glucose:

Verzweigungspunkt und Ausgangsstelle einer Fülle von Stoffwechselprozessen stellt die Glucose und ihre Metaboliten dar. Daneben kommt ihr die Funktion der "zentralen" Energiequelle zu, denn im Gegensatz zu den anderen Organsystemen, denen zahlreiche alternative und accessorische Stoffwechselwege zur Verfügung stehen, schöpft der Kathabolismus des ZNS ausschließlich aus dem Energiepool des Blutzuckers. Dabei ist natürlich von eminenter Bedeutung, daß ein gewisses Mindestniveau nicht unterschritten wird (etwa 45 mg %). Angaben über diese physiologische Schwelle sind, wie die Normgrenzen überhaupt (Labor-norm 65-110 mg%) stark von der Bestimmungsmethode abhängig.

Die, im Gegensatz zu den früher gebräuchlichen Reduktionsproben, z.B. nach Hagedorn-Jensen, heute fast ausschließlich verwendeten enzymatischen Testansätze (Hexokinase, Glucose oxidase ect.) sind für Glucose spezifisch und liefern bei kleiner Schwankungsbreite gut reproduzierbare Ergebnisse. Eine modifizierte Form des zusammengesetzten enzymatischen Tests, die GOD-Perid Methode (Böhringer) wird wie in unserem Fall, überwiegend zur vollautomatischen Serienbestimmung im "Autoanalyser" verwendet.

Neben der Labormethode, Probenverwahrung, Schnelligkeit der Probenaufarbeitung, Alter der Reagenzien ect., spielt auch die Nahrungsaufnahme bzw. Nahrungskarenz des Probanden eine gewisse Rolle. So wird in manchen Lehrbüchern der klinischen Chemie (z.B. 11) Nüchternheit vorausgesetzt, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Andere Autoren (10;2) empfehlen wiederum ein leichtes Frühstück, das nach Laboranweisung der Poliklinik aus ungesüßtem Tee und 1 - 2 Semmeln bestehen kann.

Dies führt beim Gesunden zu keinem wesentlichen Glucoseanstieg, verhindert aber eine reaktive Hyperglycämie.

Unsere Probanden wurden zwecks Vergleichbarkeit, vor allem aber auch, um eine alimentäre Leukozytose zu vermeiden, nüchtern einbestellt. Dies könnte sich evtl. bei den ermittelten Unregelmäßigkeiten, auf die später einzugehen sein wird, mit ausgewirkt haben. Einen Gesamtüberblick der sehr komplexen, sich gegenseitig bedingenden Stell- und Regelmechanismen des Glucosestoffwechsels zu geben, ist im begrenzten Rahmen dieser Arbeit nicht möglich. Es sei aber in diesem Zusammenhang auf das "jüngste Kind" der Diabetologie, das Somatostatin (oder GIF), das Insulin, Glucagon, ACTH, STH, -Freisetzung inhibiert, hingewiesen. Künftige Einsatzmöglichkeiten wären evtl. nicht nur in der Senkung diabetisch erhöhter glycogener Hormonspiegel zu sehen, sondern auch in der bisher unbefriedigend gelösten konservativen Therapie von Magen- und Duodenalulcera. (Dönike u. Holle, Der Anästhesist 1, 1978).

Aus der zugrunde gelegten Literatur (24, 21, 15, 8,) ergeben sich keine Hinweise auf eine Beeinflussung des Glucosestoffwechsels durch Benzodiazepin-Derivate. Tier- und Humanversuche des Herstellers von SHF 312 ergaben ebenfalls keinerlei Anhaltspunkte für in diese Richtung gehende Nebenwirkungen.

Unsere Versuchsreihe erbrachte unter SHF 312/Medikation teils ansteigende, teils abfallende Glucosewerte, die sich insgesamt eher im oberen Normbereich hielten. Signifikante Differenzen, oder eine statistisch gesicherte Dosis-Wirkungs-Korrelation trat nicht auf. Eine Wirkung der Medikation läßt sich damit in den applizierten Dosierungen weitgehend ausschließen.

Die Schwankungen der Glucosespiegel lassen sich weitaus wahrscheinlicher als Folge überschießender Regelvorgänge, -durch Glucoseverbrauch bedingte Spiegel-senkung bzw.reaktive Hyperglycämie,- deuten. Verstärkend könnte sich hier eine leichte Streßsymptomatik, hervorgerufen durch schmerzhaft Manipulationen (Kanüle,Blutentnahme) ausgewirkt haben.Auch andere Parameter z.B. der Eosinophilenabfall sprechen dafür.

4.1.2 α - Amylase (Diastase)

α - Amylase,ein Verdauungsferment der Speicheldrüsen und des Pankreas,ist eines der wenigen Enzyme,das, dank seines geringen Mol-Gewichts (etwa 50 000) weitgehend durch renale Filtration eliminiert wird. Daher finden sich auch im Urin Werte zwischen 220 und 1980 U/l.

Nach der Entdeckung Wohlgemuts,des Begründers der klinischen Enzymatologie,der 1908 als erster zeigte, daß Erkrankungen des Pankreas eine Diastase-Erhöhung in Serum und Urin hervorrufen,sind zahlreiche klinisch-chemische Nachweismethoden entwickelt worden.Sie liefern leider alle stark differierende Normwerte.Zur überschlägigen klinischen Orientierung steht ein leicht durchführbarer semiquantitativer Farb-Schnelltest zur Verfügung.

Der Normbereich liegt bei ≤ 2300 E/l (Somogyi-E) Wie schon angedeutet findet sich mit großer Zuverlässigkeit (in 82% der Fälle (7)) eine erhöhte Amylaseaktivität bei Erkrankungen des Pankreas, die sich meist folgenden Hauptgruppen zuordnen lassen: Trauma,Verschluß,Entzündung,Nekrose.

Nach Goebell besteht aber kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Schädigung und der Höhe des Enzymanstiegs. Die höchsten Blutspiegel werden nach 5 - 12 h (Weiß in (7)), Schmidt (2) 20 - 30 h nach akutem Beginn der Erkrankung gefunden, fallen aber dank der kurzen Halbwertszeit ($t_{1/2} = 3 - 6$ h) bei günstigem Krankheitsverlauf binnen weniger Tage wieder zur Norm ab.

Extrapankreatische Amylaseerhöhungen finden sich bei Entzündungen der Speicheldrüsen (Mumps), renalen Eliminationsstörungen, Makroamylasämie oder Speicherkontamination. Ferner ist der Einfluß verschiedener Medikamente auf das Pankreas zu nennen.

Bekannt ist die konstringierende Wirkung der Opiate auf den Sphinkter Oddi, was zu Sekretstau und Enzymspiegelanstieg führt.

Unter Kortikosteroid- und Kortikotropintherapie (21) kann es zu pankreatitisähnlichen Symptomen kommen. Ebenfalls eine amylasesteigernde Wirkung besitzen Codein, Methylcholin, Vergiftungen mit Äther, Methylen und Äthanol, ferner diagnostisch und medikamentös verabreichtes Sekretin oder Pankreozymin.

Erniedrigte Amylasespiegel finden sich bei einer Reihe von Krankheiten, z.B. Hepatitis, Thyreotoxikose, Diabetes ect., bei Intoxikationen mit Tetrachlorkohlenstoff, Barbituraten und Arsen.

Von den Benzodiazepinen ist bisher keine Wirkung auf das Pankreas beschrieben.

Die experimentell gefundenen Werte liegen alle unter 2300 E/l, bieten somit also keine Anhaltspunkte für eine Schädigung des Pankreas oder der Niere. Auch die γ -GT, die ebenfalls zur Pankreasdiagnostik herangezogen werden kann, ist unauffällig, so daß wohl eine Pankreasschädigende Wirkung der Testsubstanz auszuschließen ist.

4.1.3

Bilirubin

Der Bilirubingehalt des Serums stammt aus 3 Hauptquellen:

HB - Abbau sequestrierter Erys im RES	85 %
Dyserythropoetisches HB (Shunt-Bilir.)	10 - 15 %
Tetrapyrol und Häminfermentabbau	1 - 5 %
	100 %
	250 - 280 mg/die

Bestimmungsmethode (Jendrassik u. Grof)

Gesamtbilirubin wird nach Coffeinzusatz (als Accelerator) mit Diazo - Sulfanilinsäure zur Reaktion gebracht. Nach Zusatz von Fehlingscher-Lösung wird das entstandene blaue Azo-Bilirubin bei 578 nm fotometrisch bestimmt. Eine fraktionierte Bestimmung von "direktem" Bilirubin und "indirektem" wird möglich, wenn zunächst ohne Coffein- und Fehlingzusatz der aus Bilirubin-glucuronid und Azo-Sulfanilin-Säure entstehende rote Farbstoff bei 546 nm bestimmt wird. Dieser rote Azo-Komplex entspricht dem direkten Bilirubin, das vom Gesamtbilirubin subtrahiert die Fraktion des indirekten Bilirubin ergibt.

Die normalen Bilirubinspiegel liegen bei 0,4 - 0,9 mg %, davon maximal 0,1 - 0,4 mg% direktes Bilirubin.

Entstehung und Eliminierung

Wie oben aufgeschlüsselt stammt der Hauptanteil des Bilirubin aus dem Ery-Abbau, bei dem aus Hämoglobin über Biliverdin, Bilirubin entsteht. Das sogenannte "Shunt"-Bilirubin, das zum einen, aus in der Leber und Niere synthetisierten Häm-Vorstufen, zum anderen aus der Häm-Synthese der Erythroblasten stammt, bildet zusammen mit der, durch Ferment- und Myoglobinabbau gebildeten Fraktion das sogenannte "frühe Bilirubin". Es taucht nach Applikation markierter Synthesebausteine bereits 1 - 6 h später im Blut auf, im Gegensatz zum späten Hauptgipfel des Ery-Bilirubins, das erst nach 80 - 120 Tagen erscheint (9).

Im Blut wird Bilirubin praktisch vollständig an Albumin gekoppelt (max. Kapazität 60-80 mg/100 ml Serum) und so zur Leber transportiert. Der Mechanismus der Bilirubinabkoppelung und Aufnahme in die Leberzelle ist noch immer weitgehend ungeklärt. Intrazellulär scheinen jedoch zwei großmolekulare Trägerproteine Y u. Z Protein (13) von etwa 40000 Molgewicht den Transport zum endoplasmatischen Retikulum zu übernehmen. In den hier angelagerten Mikrosomen findet der entscheidende Entgiftungsvorgang statt, - die Glucuronidierung.

Unter der Wirkung von Glucuronyltransferase entsteht aus Uridin-Diphosphat-Glucuronsäure (UDPSG) und Bilirubin ungiftiges, wasserlösliches Bilirubin-Diglucuronid. Zahlreiche Störfaktoren sowohl stimulierender als auch blockierender Art (z.B. Metabolite, Medikamente, Hormone) können entweder auf die Glucuronidierung selbst oder auf die UDPSG-Synthese einwirken. (18,9)

Den eigentlichen Engpaß der Bilirubinelimination stellt jedoch die Sekretion des Bilirubin - Diglucuronids in die Gallenkapillaren dar (13). Zahlreiche gallengängige Medikamente besonders aber Kontrastmittel und Rifamyzin bewirken eine starke, kompetitive Hemmung der Sekretion. Ferner scheint ein Thyroxin beeinflussbarer hormoneller Regelkreis der Gallensekretion zu existieren. Einzelheiten sind jedoch unbekannt (9).

Ausgeschiedenes konjugiertes Bilirubin passiert nahezu unverändert Gallengänge und Dünndarm. Erst im Colon erfolgen unter der Wirkung der Darmflora Deglucuronidierung und Reduktion zu verschiedenen Abbauprodukten (Urobilinogene). Diese werden zum größten Teil per Fäces ausgeschieden. Ein kleiner Teil wird jedoch resorbiert und erneut der Leber angeboten. Auch nach Leberpassage enthält das Pfortaderblut noch restliche Urobilinogene, die renal eliminiert werden (ca. 1 - 4 mg/die).

Störungen der oben grob skizzierten physiologischen Prozesse können zum Symptom "Ikterus" führen, sofern der Bilirubinspiegel 2 mg % übersteigt.

Die im Experiment gefundenen Mittelwerte erreichen nach Medikation zwar nicht die 2 mg % -Grenze, sie liegen jedoch eindeutig im Bereich des klinischen Subikterus, was doch auf eine Minderung der Leberfunktion hindeuten könnte. Auch von anderen Benzodiazepinen ist bekannt, daß sie gelegentlich einen Bilirubinanstieg bis zum Ikterus auslösen können (24,15,7,21,31).

Ein hämolytischer, prähepatischer Ikterus erscheint im Hinblick auf die Erythrozytenzahlen ziemlich unwahrscheinlich.

Wegen der kleinen Probandenzahl konnte auf dem 5%-Niveau keine Signifikanz herausgearbeitet werden. Interessant ist jedoch daß die zusätzlich durchgeführte Korrelationsrechnung zwischen log Dosis und Bilirubinanstieg eine ausgezeichnete Anpassung an eine Exponentialfunktion ergab. Der aus dem Bestimmtheitsmaß errechnete Korrelationskoeffizient war auf dem 1%-Niveau signifikant, so daß obwohl mit statistischer Unschärfe ein Schätzwert für die Dosis ermittelt werden konnte, für die ein signifikanter Bilirubinanstieg erwartet werden darf. Die doch relativ großen Unsicherheitsfaktoren, kleine Probandenzahl, keine tatsächlich gemessenen Kurvenwerte im fraglichen Bereich, lassen eine genaue Überprüfung wünschenswert erscheinen. Die Frage, worauf der Anstieg des Bilirubins, der immerhin bei 20 von 21 Probanden eintrat zurückzuführen ist, läßt sich hier nicht klären. Alle anderen Leberwerte verhalten sich normal und fallen somit für diagnostische Überlegungen aus. Insbesondere weisen die "Cholestase" anzeigenden Enzyme, γ -GT u. AP keine Besonderheiten auf. Zu bedenken ist allerdings, daß die mit 4 Stunden ziemlich kurze Zeitspanne zwischen Medikation und Probenabnahme mit eine Ursache für den ausgebliebenen Enzymanstieg sein könnte. So ist nach Haschen (6) nach Tetrachlorkohlenstoffintoxikation erst nach 12 h ein Anstieg der Leberenzyme zu erwarten.

Bei künftigen Tests mit SHF 312 wäre es ferner wünschenswert zwischen direktem und indirektem Bilirubin zu differenzieren, da hieraus doch wichtige Rückschlüsse insbesondere für die Diagnose der Cholestase zu gewinnen sind.

4.1.4 Die Transaminasen GOT und GPT

GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)

Besonders hohe Aktivitäten weisen Leber (96 U/g), Herzmuskel (52 U/g) und Skelettmuskel (36 U/g) auf.
(aus 4 und 3)

GOT, ein Enzym des Krebs-Henseleit-Zyklus (Hauptkettenenzym), katalysiert die Reaktion:

L Aspartat + Ketoglutarat $\xrightarrow{\text{GOT}}$ L Glutamat + Oxalacetat

Diese Reaktion wird zusammen mit einer Indikatorreaktion
Oxalacetat + NADH + H⁺ $\xrightarrow{\text{MDH}}$ Malat + NAD⁺

zum klinisch-chemischen Nachweis verwendet. Die heute fast ausschließlich benützte "Optimierte Standardmethode" liefert Normwerte von 17 U/l bei Männern.

GPT (Glutamat-Pyruvat - Transaminase)

Wiederum weist die Leber besonders hohe Aktivität auf (60 U/g), in weitem Abstand gefolgt von Skelettmuskel (3,4 U/g), Herz (2,9 U/g) und Niere (1,3 U/g). (aus 4,3)
GPT besitzt also eine bessere Organspezifität für die Leber als GOT.

Für den Nachweis wird die Umsetzung von

L Alanin + Ketoglutarat $\xrightarrow{\text{GPT}}$ Pyruvat + L Glutamat

als Indikator die Reaktion von

Pyruvat + NADH + H⁺ $\xrightarrow{\text{LDH}}$ Lactat + NAD⁺

erzielte NADH - Abnahme/Zeit verwendet.

Der Normbereich der optimierten Standardmethode liegt bei 23 U/l.

GOT und GPT sind, wenn auch die Organspezifität nicht gerade als hervorragend bezeichnet werden kann, in der Leberdiagnostik zu unentbehrlichen Standardparametern geworden. Besonders die GOT, die größenordnungsmäßig ähnliche Aktivitäten in Herz, Skelettmuskel und Leber aufweist, eignet sich unter Berücksichtigung der Massenrelation der Organe bzw. des geschädigten Gewebes kaum zur gezielten Diagnose eines Organschadens, wenn weitere klinische Symptome fehlen. Das Enzym ist aber hervorragend geeignet, im Zusammenhang mit organspezifischen Enzymen (z.B. GPT, α -GT ect.), zur Erhärtung einer Verdachtsdiagnose bzw. zur Verlaufsbeobachtung beizutragen.

In der Leberzelle ist GOT zu etwa 60% frei im Zytosol gelöst, zu etwa 40% in den Mitochondrien compartimentiert. Besonders hohe Enzymspiegel sind daher bei allen Zuständen zu erwarten, die zum Zelltod oder Zellschädigung mit Zerstörung von Mitochondrien führen. Mehr passagere Noxen (Fieber, Hypoxie, toxische Reizung) die nur zu einem vorübergehenden Zytolemmleck führen, setzen ungefähr gleich viel GOT - wie GPT - Aktivität frei, da GPT nur in gelöster Form im Zytosol vorliegt und nur etwa 2/3 der GOT - Aktivität hat. Die GOT wird aber nach Schmidt (2) im Serum schneller inaktiviert, ($t_{1/2}$ GOT = 17,5 h, $t_{1/2}$ GPT = 47 h), so daß im weiteren Verlauf ein relativ höherer GPT-Spiegel zu erwarten ist (De Ritis kleiner 1).

Bei starken Noxen (z.B. Tetrachlorkohlenstoff, Infarkt, Malignom, akute hepatitische Leberdystrophie ect.) imponieren besonders hohe GOT-Spiegel (De Ritis viel größer 1). Die Testsubstanz erwies sich im Tierversuch als nicht lebertoxisch. Auch sind akute, toxische Wirkungen von Benzodiazepinen nur nach höchsten Dosen (Suicidversuch) zu erwarten.

Die im Experiment aufgetretenen Schwankungen zeigen keinerlei Signifikanz. Beide Enzyme bleiben bei allen Dosierungen im Normbereich. Die Korrelationsrechnung zwischen Δ -Enzym und Dosis ergab für die GPT : $r = -0,058$ und für die GOT : $r = -0,42$ (Signifikanzgrenze $n = 7$, $p < 5\%$, zweiseitig : $r = 0,75$)

Es besteht also keine regelhafte Beziehung zwischen Dosis und Enzymspiegelveränderung. Diese scheint vielmehr von Zufallsfaktoren abhängig zu sein. Eine Zellschädigung transaminasenhaltiger Organe, insbesondere der Leber (siehe auch AP, α -GT) ist somit unwahrscheinlich. Ein weiteres Enzym der Leberdiagnostik, die LDH (siehe dort) könnte evtl. auf eine Leberzellschädigung hindeuten. Jedoch ist die Sicherheit der Zuordnung gering, da keine Isoenzymbestimmung vorgenommen wurde.

4.1.5 Alkalische Phosphatase (AP)

Duodenum (51,1 U/g), Knochen (42,5 U/g), Leber (33,1 U/g) und Niere (28,8 U/g) weisen besonders hohe Aktivitäten auf. AP hydrolysiert im alkalischen Milieu Phosphomono-Ester. Hauptindikation für die AP-Bestimmung sind Knochen- und Lebererkrankungen. Nachweis erfolgt heute meist über den kinetischen Test nach Rick. Als Meßreaktion dient P-Nitrophenylphosphat $\rightarrow$ P-Nitrophenolat und Phosphat bei 25° C, pH 9,8, 405 nm

Diese Methode liefert Normwerte von 50–190 U/l. Kinder und Jugendliche vor Abschluß des Skelettwachstums weisen erheblich höhere Werte auf. Da die AP im Knochen fast ausschließlich von den Osteoblasten gebildet wird, finden sich bei fast allen physiologischen und pathologischen osteoneogenetischen Prozessen erhöhte AP-Spiegel. Zur ersteren Gruppe zählt vor allem Wachstum und Bruchheilung, zur letzteren Gruppe alle proliferativen Erkrankungen, wie Malignome, Metastasen, Knochen Tb, Morbus Paget, Akromegalie ect.

In der Leber spielt das Enzym eine Rolle bei der Dephosphorylierung von Zuckerphosphaten. Wie die meisten zellulären Verdauungsfermente ist es an die Mikrosomenfraktion gebunden. Die Eliminierung erfolgt z.T. auch mit der Galle. Erwartungsgemäß führt also Cholestase zu einem Sistieren der Elimination und damit zu einem erhöhten Serumspiegel.

Neuere Untersuchungen (2) behaupten dagegen, daß die Gallen-AP ausschließlich von den Gallengangszellen sezerniert wird und der Eliminationsblock somit keine Rolle spielt. Auch primäre Lebermalignome und Metastasen verursachen neben einer meist erheblich größeren LDH-Erhöhung einen AP-Anstieg. Für differenzialdiagnostische Überlegungen sind jedoch stets weitere klinische Parameter heranzuziehen.

Die für uns wichtige Fragestellung beschränkt sich darauf festzustellen ob eine cholestatische Wirkung der Medikation vorhanden ist. Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit zu verneinen. Alle gemessenen Werte bleiben im Normbereich. Signifikante Veränderungen kommen nicht vor. Die Korrelation Dosis - Δ -AP ist nahezu Null. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung läßt sich auf Grund der Versuchsergebnisse somit nicht nachweisen. Allerdings ist auch hier zu berücksichtigen, daß die AP relativ träge reagiert. Ein signifikanter Anstieg wäre also erst nach etwa 4 - 6 h zu erwarten.

Die AP-Bestimmung kann aber im Zusammenhang mit anderen Leberenzymen zur Aufdeckung bereits bestehender Lebererkrankungen von Probanden dienen, die die Versuchsergebnisse verfälschen könnten. Jedoch ergaben sich auch hierfür keine Hinweise.

4.1.6

δ - Glutamyltranspeptidase (δ - GT)

δ - GT ist ein SH - Gruppen-haltiges Glucoprotein mit ca. 20% Zuckergehalt. Intrazellulär kommt δ - GT teils an Zellstrukturen, teils in gelöster Form, die auch in das Blutplasma übergehen kann, vor.

Niere, Pankreas, Leber, Darm weisen höhere Enzymkonzentration auf. Der Nachweis erfolgt mittels der Reaktion

δ - Glutamyl-p-Nitranilid + Glycylglycin $\xrightarrow{\delta\text{-GT}}$ δ - Glutamyl-Glycylglycid + p - Nitranilid.

Gemessen bei 25 °C; pH 8,2; 405 nm; Substratsättigung.

Da die δ - GT der Nierentubuli fast ausschließlich in Urin (bis 17900 U/l), die der Darm Zellen in das Lumen abgegeben wird, läßt sich, was die klinische Erfahrung bestätigt, ein Anstieg der Serumaktivität ausschließlich auf Pankreas- und Lebererkrankungen zurückführen (3).

Durch Mitbestimmung von α -Amylase oder Pankreaslipase, läßt sich leicht zwischen Leber- und Pankreasschäden differenzieren, so daß sich δ -GT als ausgezeichnetes Screening-Enzym vor allem auf Erkrankungen der Leber und Gallenwege (4,5) bewährt hat. Neben AP ist bei Cholestase vor allem δ -GT das Leitenzym.

Der Anstieg tritt dabei wesentlich früher auf als ein manifester Ikterus, oft sogar noch vor einem AP-Anstieg. Besonders hohe Enzymspiegel (bis 500 U/l) erzeugen biläre Cirrhose und Verschlußikterus.

Die im Experiment gefundenen Werte bleiben in allen Dosisgruppen im unteren Normbereich und zeigen keine signifikanten Differenzen zu den Ausgangswerten.

Das Verhalten der Enzymspiegel gibt somit keinen Hinweis auf eine Cholestase oder andere Leberschädigungen.

4.1.7

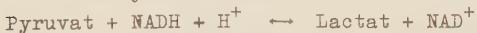
Lactat-Dehydrogenase (LDH)

Die LDH, eine im Cytoplasma gelöste Oxidoreduktase, läßt sich in nahezu allen Organen nachweisen. Nennenswerte Enzymanstiege sind aber nur bei Noxen großer Organe bzw. von solchen mit hohem Enzymgehalt, also von Leber (156 U/g), Herz (124 U/g), Skelettmuskel (147 U/g) oder Erythrozyten (36 U/g) zu erwarten (aus 3).

Eine andere Enzymrelation fand Bergmaier (4, I).

Höchste Aktivität weist die Niere auf, gefolgt von Herz und Muskulatur. Die Leber liegt hier an 5. Stelle, während Schmidt s. o. der Leber den höchsten Enzymgehalt zuschreibt.

Zum Nachweis dient die, auch physiologischerweise von der LDH katalysierte Reaktion:



Der jetzt übliche optimierte Standardtest bringt einen Normbereich von < 240 U/l.

Hauptindikation zur LDH-Bestimmung im klinischen Bereich stellen Erkrankungen von Muskulatur, Herz, blutbildendem System und Leber dar. Bei toxischen Leberschäden stellt Haschen (6) starke LDH-Anstiege fest. ($\text{LDH} < \text{GOT} < \text{GPT} < \text{GLDH}$)

Nach Schmidt (1) kann, je nach Intoxikationstyp, die LDH Aktivitäten über 10000 U/l erreichen.

Bei Enzymspiegeln dieser Größenordnung wirken sich dann, im Gegensatz zu Normalseren, Verfälschungen durch Hämolyse oder Gerinnungsprozesse (Thrombozyten-LDH) kaum mehr aus. Sehr unterschiedlich wird von den einzelnen Autoren die Lagerung im Kühlschrank (+ 4° C) beurteilt, was bei einigen Proben nötig war. Die Angaben über Aktivitätsverluste reichen von 0% in 24 h (Schmidt), 3 - 10% in 24 h (Merk) bis zu 10 - 15% in 12 h (Bergmaier).

Die Werte unserer Versuchsreihe zeigen ab D 5 deutliche Steigerungstendenzen, sind bei D 6 signifikant und verlassen bei D 7 den Normbereich. Dies könnte auf einen medikamenteninduzierten LDH-Anstieg hindeuten. Dafür spricht auch die signifikante Dosis-Wirkungskorrelation.

Eher gegen eine Medikamentenwirkung sprechen die normalen Transaminasen und auch die unauffälligen Cholestaseenzyme γ -GT und AP, was aber eventuell auf das zu kurze Intervall (4 h) zwischen Injektion und Probennahme zurückzuführen ist. Artifizielle Ursachen, wie Hämolyse oder Gerinnung sind nicht völlig auszuschließen, zumal die SP, die ebenfalls in höheren Konzentrationen in den Blutzellen vorkommt, vorallem in D 7 erheblich, wenn auch nicht signifikant, ansteigt.

Die postmedikamentös abfallenden Kaliumwerte, besonders in D 7, machen eine größere Hämolyserate wiederum unwahrscheinlich.

Klarheit über die Herkunft und Ursache des LDH-Anstiegs, kurz ob Leber oder Erys, oder ob eine dritte Quelle in Frage kommt, ließe sich nun aus einer Bestimmung der Iso-Enzymfraktionen gewinnen, die sich sehr gut einzelnen Organen zuordnen lassen.

Ein mehr als spekulatives Urteil anhand der experimentellen Daten abzugeben ist also nicht möglich. Eine genauere Überprüfung obigen Befundes mittels Iso-Enzymen und evtl. längeren Probenintervallen wäre wünschenswert.

4.1.8 Creatin-Phospho-Kinase (CPK)

Wie Lohmann 1934 als erster nachweisen konnte, dient die CPK der Bereitstellung energiereicher Phosphatverbindungen in der Zelle. Neben Skelettmuskel (2030 U/g) kommt das Enzym noch im Gehirn (670 U/g) und Herz in nennenswerter Quantität vor. Es konnten 3 Iso-Enzyme, -Muskeltyp, Gehirntyp, und Intermediärtyp, -dargestellt werden (4), was aber in der Routinediagnostik derzeit keine Relevanz besitzt. Das heute meist benützte Nachweisverfahren (optim. Standardtest) mit SH-Gruppen Reaktivatoren, ergibt eine obere Normgrenze von 50 U/l. Daneben existieren mindestens noch 5 weitere Meßverfahren, deren diverse Normgrenzen sich zwischen 1 u. 42 U/l bewegen.

Aus dem oben gesagten läßt sich ableiten, daß erhöhte CPK-Spiegel fast ausschließlich von Muskulatur und Herz herrühren. Auch cerebrale Insulte und Durchblutungsstörungen zeigen in dieser Richtung Wirkung, wenn auch die Zuverlässigkeit der Zuordnung gering ist.

Eine feinere Differenzierung wird durch den CPK/GOT-Quotienten nach Szasz möglich.

Werte um 5 sprechen für das Herz, Werte um 20 für die Skelettmuskulatur als CPK-Quelle. Der rasche Anstieg der CPK nach Einwirken der Noxe, -bei Herzinfarkt 2-6 h (Haschen), 4 - 8 h (Schmidt), -und die kurze Halbwertszeit ($t_{1/2}$ etwa 15 h) machen die CPK zum Indikator des aktuellen Zustands in der Diagnose und Verlaufsbeobachtung des Herzinfarkts.

Bei rein mechanischen Noxen und Erkrankungen des Skelettmuskels sowohl hereditären Typs (z.B. Duchenne), als auch erworbenen Typs (z.B. Dermatomyositis), treten excessive CPK-Spiegel bis zum 1000-fachen der Norm auf. Bereits körperliche Betätigung führt zu deutlicher CPK-Erhöhung (1,6) was Ursache von Fehlinterpretationen sein kann.

Daneben ist bekannt, daß i.m.-Injektionen vorallem von Tetrazyclinen, Penicillin, Phenothiazin und Diazepam, aber auch physiol. NaCl-Lösung hohe bis mittlere CPK-Anstiege bewirken. Nach Schmidt (2) ist jedoch anzunehmen, daß auch andere Pharmaka (Relaxantien, Schlafmittel) selbst bei oraler Zufuhr geringe bis mittlere CPK Spiegelsteigerungen hervorzurufen in der Lage sind.

Das Wirkungsspektrum von SHF 312 überdeckt den obengenannten Bereich, -es wirkt sowohl schlafferzeugend als auch relaxierend, so daß Anlaß zu Verdacht auf eine CPK-Erhöhung gegeben wäre. Die experimentell gefundenen Werte rechtfertigen dies jedoch nicht.

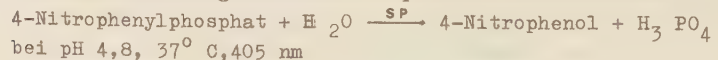
Alle Werte bleiben im Normbereich. Statt eines Anstiegs ergeben sich bis D 5 (hier einzige Signifikanz) nur Spiegelsenkungen. Nur bei D 7 zeigte sich ein geringfügiger Anstieg, so daß anhand dieser Ergebnisse eine schädigende Wirkung der Medikation auf Muskulatur, Herz und ZNS nicht behauptet werden kann.

4.1.9 Saure Phosphatase (SP)

In fast allen menschlichen Geweben kommen SP -Iso-Enzyme vor. Jedoch weist nur die Prostata mit 1100 U/g eine höhere SP-Konzentration auf, weit ab gefolgt von Erys und Thrombozyten mit 2,9 U/g, Niere 2,2 U/g und Leber 1,8 U/g. Im Gegensatz zu diesem Verteilungsmuster stammt der Hauptanteil der Serum-SP von Thrombozyten und Erys und nur zu etwa 10% von der Prostata (7).

Dieser Prostata-Anteil ist mit Tartat selektiv hemmbar und damit getrennt erfaßbar.

Die Gesamt-SP wird mittels Spaltung organischer Phosphoester bestimmt, deren organischer Rest photometrisch erfaßbar ist.



Der Normbereich liegt bei < 13,5 U/l, davon weniger als 4 U/l Prostata-SP.

Fast ausschließliche Indikation zur SP-Bestimmung, besonders der tartatlabilen Iso-Enzyme, stellen Prostata-Erkrankungen, insbesondere das Prostata-Ca und seine Metastasen dar. Es kommen jedoch bis zu 25% falsch negative Werte vor. (7)

Während die tartatlabile-SP praktisch spezifisch für das Prostata-Ca ist, -Ausnahme: Leberglycogenose-, ist eine erhöhte Gesamt-SP sehr vieldeutig. In erster Linie kommen hier in Frage das Mamma-Ca, Erkrankungen des Knochens mit vermehrter Osteoklastentätigkeit (z.B. Morb. Paget) Lipoidosen (z.B. Morb. Gaucher) Thrombosen, Thrombozytosen, und hämolytische Anämien. Ferner ist der Einfluß verschiedener Fehlerquellen zu erwägen.

SP-Konzentrationen im Serum liegen wegen der, bei der Gerinnung freiwerdenden Thrombozyten-SP etwas zu hoch. Deshalb ist, falls möglich, Plasma zur Bestimmung zu verwenden. Hämolytische Seren verfälschen durch zusätzliche Ery-SP das Ergebnis.

SP ist relativ labil. Proben sollten deshalb nicht längere Zeit (Tage) aufbewahrt werden.

Im Experiment ergab sich bei D1 ein signifikanter Abfall, der aber nur als ungeklärtes Artefakt (Hämolyse?) gedeutet werden kann. Der Anstieg über die Norm bei D 7 zeigt keine Signifikanz und kann daher wahrscheinlich auch einer der oben genannten Fehlerquellen zugeschrieben werden. Abschließend kann gesagt werden, daß eine Wirkung der Testsubstanz auf den SP-Spiegel zumindest sehr unwahrscheinlich ist.

4.1.10 Harnsäure

Die Harnsäure ist als Endprodukt des menschlichen Purinstoffwechsels teils exogenen, zum größeren Teil jedoch endogenen Ursprungs und entsteht aus dem Abbau der Purinnukleotide Adenin, Guanin, Cytidin und Hypoxantin.

Die Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration, jedoch werden etwa 90% des Primärfiltrates an Harnsäure im Tubulus rückresorbiert.

Nur bedingt kann also der Harnsäurespiegel als Maßstab für die Nierenfunktion herangezogen werden, -zu groß ist der Einfluß der Stoffwechsellaage und der exogenen Zufuhr. So steigt bei längerem Fasten trotz Wegfalls der exogenen Harnsäure der Serumharnsäurespiegel an, da vermehrt Körpergewebe kathabolisiert wird. Schwere körperliche Arbeit hat den gleichen Effekt. Der Harnsäurespiegel ist ferner stark alters- und geschlechtsbezogen (10, 11). Die Bestimmung erfolgt durch Umsetzung mit Uricase zu Alantoin, CO_2 und H_2O_2 , wobei Harnsäure entweder direkt bei 293 nm aus der Extinktionsabnahme bestimmt wird, oder ein, mittels Hilfsreaktion gebildeter Farbkomplex gemessen wird. Der Normbereich (Laborintern bis 6,6 mg %) ist bei beiden Verfahren gleich. Die in der Literatur angegebenen oberen Normgrenzen liegen meist höher (bis 8,1 mg %). Krankhaft erhöhte Serumspiegel finden sich, außer beim Hyperuriker, noch bei einer Fülle anderer Erkrankungen, die hier nur summarisch gestreift werden können. Hierunter fallen Prozesse, die mit Gewebszerfall (z.B. Neoplasmen unter Zytostatika), mit erhöhter Zellmauser (z.B. Leukämien, hämolytische Anämien), mit Krämpfen (z.B. Crampussyndrom) oder Niereninsuffizienz einhergehen. Erniedrigte Werte finden sich nach Injektion von Insulin, Verabreichung von Uricosurica, Salizylaten, Dicumarol ect. (24, 7)

Ein Einfluß von Benzodiazepinderivaten auf den Harnsäurespiegel ist bisher nicht bekannt.

Experimentell zeigte sich zwar bei 5 von 7 Dosierungen ein Absinken der Mittelwertskurve nach Medikation, jedoch liegen die Differenzen zur Ausgangskurve im Fehlerbereich der Bestimmungsmethode. Bei keiner Dosis trat ein signifikanter Unterschied auf, so daß eine diesbezügliche Wirkung der Medikation unwahrscheinlich ist.

4.1.11

Harnstoff

Wichtigstes Endabbau- und Entgiftungsprodukt des menschlichen Eiweißkatabolismus ist das Diamid der Kohlensäure, -der Harnstoff.

Die Synthese erfolgt hauptsächlich (sog. Harnstoffcyclus) im Leberparenchym. Glomeruläre Filtration stellt bei der gesunden Niere den Haupteliminationsmechanismus dar; 40 - 60% des Primärfiltrats werden jedoch im Tubulus reabsorbiert, so daß schon aus diesem Grund die Harnstoffclearance nur bedingt als Nierenfunktionsparameter herangezogen werden kann. Zudem ist die Höhe des Blutspiegels von der exogenen Eiweißzufuhr abhängig.

Zur Bestimmung stehen zwei gleichwertige Verfahren zur Verfügung:

Ureasespaltung und Nachweis des freiwerdenden Ammoniumcarbonats in der sog. Berthelot-Reaktion, dann die Diacetylmonoxim-Methode (die bei uns zur Anwendung kam) wobei der entstehende rote Farbkomplex direkt photometrisch erfaßt wird.

Daneben existieren zahlreiche semiquantitative, orientierende Schnellmethoden.

Der Normbereich, der stark von Alter, Geschlecht und Eiweißzufuhr abhängt, kann orientierend mit 10 - 20 mg% Harnstoff-N angenommen werden, -mittleres Lebensalter und normale Ernährung vorausgesetzt.

Eine Anhebung des Harnstoffspiegels kann, neben den erwähnten physiologischen Gründen zahlreiche Krankheiten als Ursache haben. Die ganze Varietät dieser pathologischen Prozesse, -der Katalog reicht vom harmlosen Fieber über Muskelerkrankungen, Intoxikationen, Tumoren, bis zum Komplex der Nierenerkrankungen, -mündet in 2 Grundursachen:

die vermehrte Neogenese, und wichtiger, die verminderte renale Elimination von Harnstoff.

Erniedrigte Blutspiegel finden sich z.B. in der Schwangerschaft und bei akutem Leberversagen, sind hier jedoch diagnostisch bedeutungslos.

Eine Beeinflussung des Harnstoffspiegels durch Medikamente der Benzodiazepin-Gruppe ist bisher nicht beschrieben. Im Experiment sank der Harnstoffspiegel nach Medikation bei allen Dosierungen. Signifikant war der Abfall nur bei D 1 und D 2. Eine signifikante Dosis - Δ Harnstoff-Beziehung bestand nicht.

Der Versuch eine Erklärung für die gefundene Spiegelerniedrigung zu finden kann im Rahmen dieser Untersuchung natürlich zu keinem gesicherten, endgültigen Resultat führen. Mehrere mögliche Ursachen müssen zur Diskussion gestellt werden.

Es liegt nahe, daß tagesrythmische Schwankungen, die für Harnstoff tatsächlich vormittags einen starken Abfall bewirken, (23;985) Einfluß besitzen.

Allerdings stützt sich die von Stamm angegebene Tagesperiodik hier nur auf die longitudinale Beobachtung eines einzelnen Probanden und ist somit unsicher.

Ähnlich wie beim Kreatinin beschrieben, könnten zentralnervöse, endokrine Wirkungen der Medikation von Bedeutung sein, sind hier jedoch ebenso wenig zu belegen wie beim Kreatinin. Auch spricht der relativ gleichförmige Abfall in allen Dosisgruppen eher gegen eine Wirkung der Medikation. Die Vermutung liegt nahe, daß die Versuchssituation selbst, -körperliche Ruhe bei Nahrungskarenz und gleichbleibender Raumtemperatur, also angenähert Grundumsatzbedingungen, -wesentlich zur Erniedrigung des Harnstoffspiegels beigetragen hat. Da dieser weitaus stärker als Kreatinin vom aktuellen Stoffwechselzustand abhängt, ist der Bezug zu den Ergebnissen der Versuchsreihe evident. Die Annahme einer Wirkung der Testsubstanz auf den Harnstoffspiegel ist wenig wahrscheinlich, (t-Test, Korrelation < p) und daher abzulehnen.

4.1.12

Kreatinin

Kreatinin, beim Menschen der einzige Metabolit des Kreatins, das als energiereiches Phosphat maßgeblich am Energieumsatz der Muskulatur beteiligt ist, besitzt dank seiner Blutspiegelkonstanz und seiner spezifischen renalen Ausscheidungskinetik große diagnostische Bedeutung.

Mehrere Bestimmungsmethoden, neuerdings auch rein enzymatische, stehen zur Verfügung. Die diversen Normbereiche variieren aber nur geringfügig.

Die hier verwendete, derzeit noch gebräuchlichste Methode, die photometrische Bestimmung eines farbigen Pikrinsäure-Kreatinin-Komplexes (Jaffé-Reaktion), bezieht sich auf die Normgrenzen: 0,6-1,3 mg% Serum-Kreatinin.

Die Menge des im Organismus gebildeten Kreatinins ist direkt proportional der Muskelmasse und, im Gegensatz zum Harnstoff, von der aktuellen Proteinzufuhr wenig abhängig. Die Produktion kann also innerhalb eines begrenzten Zeitraums als konstant angesehen werden. Da Kreatinin normalerweise ausschließlich durch glomeruläre Filtration eliminiert wird, hängt der Serumspiegel, -normale Produktion vorausgesetzt, -wesentlich von der Höhe der Clearance (Norm: 98-156 ml/min) ab. Umgekehrt läßt die Bestimmung des Kreatininspiegels bereits eine grobe Abschätzung der Nierenfunktion zu. Ein Anstieg des S-Kreatinins kann also auf zwei Ursachengruppen zurückgeführt werden:

erhöhter Austritt bzw. Neogenese, hervorgerufen durch Traumen oder Erkrankungen der Skelettmuskulatur - zum anderen, Störungen der Ausscheidung durch geschädigte, insuffiziente Nieren.

Die Meßwerte der Versuchsreihe bleiben bei allen Dosierungen im Normbereich. Signifikante Unterschiede kommen nicht vor.

Auffällig ist jedoch, daß die Mittelwerte nach Medikation durchwegs niedriger als die Ausgangswerte liegen.

Der Versuch eine Erklärung für dieses Phänomen zu finden, muß notwendigerweise zunächst, soweit möglich, alle potentiellen Fehlerquellen und exogenen Einflüsse aufdecken, bevor möglicherweise eine renale Wirksamkeit des Pharmakons angenommen werden darf.

Der Kreatininspiegel zeigt zwar eine ausgeprägte Tagesrhythmik (23;987), steigt aber während der Versuchszeit (8 - 13⁰⁰) eher an. Nach Christian (24;129) bewirkt, wie in unserem Fall, die Verabreichung von Lävulose (durch Interferenz mit der Nachweisreaktion) einen scheinbar höheren Kreatininspiegel.

Beide Faktoren ließen also eher einen Anstieg als ein Absinken des Kreatinins erwarten, zumal auch aus Tierversuchen des Herstellers der Testsubstanz (Shering) mit Kaninchen und Ratte ein, zwar geringfügiger Anstieg des **Kreatinins** bekannt ist. Andere, von Boris und Stevenson untersuchte Benzodiazepine zeigen antidiuretische Wirksamkeit (29; 272).

Gegen eine direkte diuretische Wirkung, zumindest der hypnotisch voll wirksamen Dosen von SHF 312, spricht auch die aus Δ -Kreatinin und log. Dosis berechnete Regressionskurve, welche eine exponentielle Verminderung des Kreatininabfalls mit steigender Dosis ergibt. (siehe Ergebnisse) Somit scheinen sich 2 Effekte zu überlagern:

zum einen, ein durch irgendeinen experimentellen Faktor (Medikation? Ruhelage? Relaxation? verbesserte Nierenperfusion? Glucagonwirkung?) ausgelöstes, geringfügiges Absinken des Kreatininspiegels, -
zum anderen eine dosisabhängige Reduzierung des Abfalls (Signifikanz auf dem 1% Niveau).

Beide Effekte könnten ihre Erklärung in einer zentralnervösen, endokrinen Hemmwirkung der Testsubstanz finden. So ist beispielsweise von den ZNS-depressiven Drogen Amitriptylin und Imipramin (29) in niederen Dosen eine diuretische, in höheren eine antidiuretische Wirkung bekannt. Ein ähnlich biphasischer Wirkungsverlauf könnte bei der SHF 312 -Medikation zu den geschilderten dosisabhängigen Veränderungen des Kreatininspiegels geführt haben.

Die nach hochdosierten Gaben von Chlordiazepoxid bzw. Diazepam im Tierversuch aufgetretenen Störungen von Ovulationszyklus und Jodavidität der Thyroidea (20;272) können als Hinweise auf eine potentiell suprimierende Wirkung der Benzodiazepine auf Hypothalamus und Hypophyse gewertet werden.

Nicht mehr ganz im Bereich des Unmöglichen erscheint so die,etwas spekulative Annahme einer Hemmung der ADH-Sekretion durch SHF 312. Der diuretische Effekt scheint, wenn überhaupt vorhanden,nur sehr schwach ausgeprägt zu sein.

Die Nachbefragung ergab in dieser Richtung wenig Anhaltspunkte:

Ein Proband der Dosisgruppe 5 hatte deutlich gesteigertes Trinkbedürfnis (ca. 4 l/die);ein anderer der Dosisgruppe 6 mußte bei subjektiv normalem Trinbedürfnis ca. 10 mal Wasser lassen.Auch während des Versuchs verspürten einige Probanden Harndrang,was jedoch nicht unbedingt auf eine erhöhte Diurese schließen läßt.

Da auch die anderen Nierenparameter,besonders aber Harnstoff,die Serumionen Na^+ und K^+ in gleichsinniger Weise verändert sind,läßt sich eine gewisse Steigerung der renalen Ausscheidung zwar vermuten,kann jedoch anhand der geringen Differenzen und fehlender Signifikanz nicht definitiv angenommen werden.Eine gezielte Untersuchung, speziell dieser Effekte,wäre sicher wünschenswert.

4.1.13 Die Serumionen (Na^+ K^+ Cl^- Ca^{++})

Die Hämostase der Serumionen und deren Relation zueinander wird vom gesunden Organismus in engen Grenzen durch potente Regelmechanismen aufrecht erhalten.Im Falle des Na^+ und des Chlorids,-weniger exakt für Kalium,-wird durch hypophysäre ADH- und die Mineralocorticoidsekretion der Nebenniere ein,mit Einschränkungen konstanter Blutspiegel erzeugt.Die Funktionsfähigkeit des endokrinen Erfolgsorgans,der Niere, die ihrerseits wieder über ausgeprägte Autoregulationsmechanismen verfügt,spielt dabei natürlich eine entscheidende Rolle.

Im Falle des Calciums kommt weniger die renale Elimination als Regulativ zum Tragen, als vielmehr die gegenläufig wirksamen Steuerungsmechanismen des Thyreocalzitonins und des Parathormons bzw. die Wirkung des Vitamin D auf Resorption und Calcifizierung.

Die Feststellung der aktuellen Werte erfolgt für K^+ , Na^+ flammenphotometrisch, für das Chlorid coulometrisch. Andere, vor allem komplexometrische Verfahren (Methode nach Kessler und Githelmann) stehen zur Ca^{++} - Bestimmung im Autoanalyser zur Verfügung.

Die Normbereiche weichen jedoch, da nicht labile multifaktorielle Analysensysteme wie bei Enzymbestimmungen benötigt werden, nur geringfügig voneinander ab.

(alle Normbereiche im Anhang)

Neben den oben erwähnten Regelkreisen und deren Beeinflussbarkeit durch Nahrung, Nierenfunktion, Stoffwechsel, Kreislauf- und Herzfunktion besteht jedoch wie Stamm zeigte (23;983), für die meisten diagnostisch bedeutsamen Blutbestandteile eine ausgeprägte Circadian-Rhythmik. Das von Stamm untersuchte Kollektiv von 24 männlichen, jüngeren Probanden zeigt für die Serumionen teils erhebliche tageszeitliche Schwankungen.

Besonders traf dies für Na^+ und K^+ zu, die von Werten im mittleren Normbereich um 8^{00} gegen Werte im unteren Normbereich und darunter, zwischen 17^{00} und 20^{00} abfielen, um während der Nacht langsam wieder auf morgendliche Werte zu steigen. Am stabilsten zeigte sich der Chloridspiegel, der gegen 23^{00} nur eine geringfügige Senkung zeigte.

Bei der Longitudinal-Betrachtung eines einzelnen Probanden zeigte auch Ca^{++} starke Schwankungen (zwischen 90 und 110% des Tagesmittels). Diese Ondulationen sind jedoch skeptisch zu beurteilen, da der 8^{00} - Ausgangswert erheblich unter dem 8^{00} - Wert des folgenden Tages liegt, somit die Annahme einer Circadian-Rhythmik als alleinige Ursache für die gemessenen Schwankungen unwahrscheinlich wird. Nicht unerwähnt soll hier eine Untersuchung anderer Autoren (28) bleiben, die eine Tagesrhythmik für K^+ , Na^+ und Ca^{++} nicht fanden.

Überdies scheint nach Baumann e.a. (27;204) zumindest für die K^+ -Werte eine starke, aber naturgemäß nicht exakt bestimmbare Abhängigkeit von der psychischen Reaktionslage und der Entnahmedauer zu bestehen, so daß von 2 unmittelbar aufeinanderfolgend entnommenen Proben die K^+ -Werte der zweiten, regelmäßig unter denen der ersten Probe liegen. Bei protrahierter Probenentnahme fallen die K^+ -Werte kontinuierlich innerhalb von 2 Minuten um 0,4 mVal (etwa 9,4% des Ausgangswertes) um nach etwa 4 Minuten wieder etwas anzusteigen. Bei einer Blutmenge, deren Entnahme mehrere Minuten erfordert, (wie in unserem Fall) sind also geringere Werte zu erwarten, als bei einer kleinen Probe. Überdies könnte die von unseren Probanden teilweise als unangenehm empfundene Kanüle die oben erwähnte, psychische Komponente verstärkt haben.

So geben die Autoren an, daß sich durch Lokalanästhesie der Entnahmestelle, oder Vollnarkose ein Absinken der K^+ - Spiegel vermeiden läßt.

Die im Versuch erzielten Werte zeigen einen ausgeprägten Abfall der Mittelwertskurven von K^+ und Na^+ nach Medikation. Signifikante Unterschiede traten nicht auf; dies ist nur bei der Ca^{++} - Kurve in D 7 der Fall.

Diese Signifikanz ist aber mit großer Wahrscheinlichkeit ein, durch KÜhlschranklagerung bedingtes Artefakt (Ca^{++} diffundiert in die Erys).

Die Cl^- - Kurve spiegelt mit ihrem regelmäßigen Wechselspiel von Anstieg und Abfall, -bezogen auf die Ausgangswerte, -geradezu regelhaft den Einfluß von Störfaktoren wie Meßungenauigkeiten, Temperaturschwankungen, Pipetierfehler ect. auf eine Meßgröße wieder. Diese Schwankungen sind daher ebenfalls artifiziell bedingt.

Das oben konstatierte Absinken der Na^+ und K^+ - Spiegel ließe sich im wesentlichen mit der von Stamm (23;983) gefundenen Tagesrhythmik erklären.

Nach dieser Untersuchung beträgt der mittlere Abfall während unserer Versuchszeit (8-13⁰⁰) für Na^+ 8 - 10 mVal/l; für K^+ etwa 0,25 mVal/l (aus der graph. Darstellung entnommen).

Die in unserem Experiment aufgetretenen Abweichungen passen größenordnungsmäßig sehr gut in diesen Bereich. Dies kann zwar nicht als schlüssiger Beweis, muß aber als schwerwiegendes Indiz zur Stützung der Tagesrhythmikhypothese gewertet werden, die damit wohl als wahrscheinlichste Erklärung angenommen werden kann.

Ein weiterer, nicht medikamentös bedingter Mechanismus, der evtl. als Teilfaktor der gefundenen Serumionenschwankungen in Erwägung zu ziehen ist, ist die Glucagonwirkung. In Hunger, - unsere Probanden hatten bei Versuchsende eine zu 14 h geschätzte Nahrungskarenz hinter sich, - erfolgt nach Ganong (12;509) physiologischerweise eine Stimulation der Glucagonsynthese.

Nach einer Untersuchung von Franke, Gronow, Peterson (30;1395) erhöht Glucagon im Tierversuch (Ratte) die totale renale Flußrate und die Na-Excretion signifikant ($p=0,01$). Am Nierenpräparat konnte auch eine hochsignifikante ($p=0,001$) Steigerung der K-Excretion bei konstanter Filtrationsrate nachgewiesen werden.

Bei Anwesenheit von Angiotensin II oder Adrenalin (Streß) wurde, unter völliger Aufhebung der Autoregulationsmechanismen eine Normalisierung der reduzierten Nierenperfusion mit einer Erhöhung der glomerulären Filtration und der Na-Excretion erreicht.

Ein anderer Interpretationsversuch könnte in der Annahme einer tatsächlichen Steigerung der renalen Funktion durch die Medikation bestehen, wofür auch das Absinken von Kreatinin und Harnstoff spricht.

Betont sei jedoch nochmals, daß sich alle beschriebenen Effekte an Na^+ und K^+ auch numerisch in Größenordnungen bewegen, die eine mit einigermaßen relevanter Wahrscheinlichkeit zutreffende Einordnung in das Wirkungsspektrum des Pharmakons nicht gestatten.

4.1.14

Die Serumwerte im Überblick

Die sich nach Einzeldarstellung der Serumwerte abzeichnenden Aspekte ergeben im Kontext folgendes Gesamtbild:

Die Leberenzyme GOT, GPT, AP, γ -GT verhalten sich völlig normal, obwohl die Bilirubinwerte signifikant mit dem log.Dosis ansteigen. Eine gravierende, toxische Leberschädigung scheint damit ausschließbar, obwohl offensichtlich, trotz Versagen der Cholestase-Enzyme (zu kurzes Intervall?) eine, wenn auch nur geringgradige Bilirubin-Excretionsstörung vorzuliegen scheint. Die LDH, die wohl weniger als typisches Leberenzym angesprochen werden kann, zeigt signifikanten Dosis-Wirkungs-Bezug. Dies könnte möglicherweise zusammen mit dem Bilirubinbefund eine hepatotrope Wirkung der Medikation andeuten. - Gegen eine muskuläre Herkunft des LDH-Anstiegs spricht, daß auch das empfindlichere Muskelenzym, die CPK sich völlig unauffällig verhält.

Auch ein Artefakt (Hämolyse ect.) ist nicht sicher ausschließbar.

Die organspezifischen Enzyme SP und α -Amylase sind unauffällig.

Die Veränderungen der Glucosespiegel lassen sich wahrscheinlich als Folge überschießender, reaktiver Regelvorgänge deuten.

Die Nierenparameter sind teils unauffällig (Harnsäure), zeigen teils abfallende Tendenz (Harnstoff-N), die bei Kreatinin wiederum zu signifikanter Dosis-Wirkungs-Beziehung führt. Ein biphasischer Verlauf ähnlich der Amitryptilinwirkung (29) könnte sich andeuten.

Auch die Serumionen deuten evtl. eine gesteigerte renale Excretion an (Na^+ , K^+), sind aber teilweise auch unauffällig (Cl^- , Ca^{++}).

4.2.0

DIFFERENZIALBLUTBILD

4.2.1

Allgemeiner Teil

Es existiert kaum ein im weitesten Sinne den Körper oder die Psyche erschütternder, pathologischer Prozeß, der nicht zu einer zumindest diskreten morphologischen oder numerischen Veränderung der zellulären Blutbestandteile führt.

Schon unter physiologischen Bedingungen ist die Zusammensetzung und Zahl der korpuskulären Blutbestandteile starken, z.B. alimentären, aber auch tagesrythmischen Schwankungen unterworfen.

Während die Erythrozytenzahl bzw. der Hämatokrit zwischen 20 und 24⁰⁰ bis zur unteren Normgrenze absinkt, in der Nacht ansteigend sich am Morgen im oberen Normbereich befindet, (23,28) ist die Gesamtleukozytenzahl morgens am geringsten und erreicht spätnachmittags ihr Maximum (57;83). Eine Vielzahl von Reizen und Noxen kann zu, im Extremfall innerhalb von Sekunden ablaufenden Veränderungen speziell im weißen Blutbild führen. Solche rapide Veränderungen, wie sie z.B. durch Streß (Schmerz, Schreck), Schock (schweres Trauma), Anaphylaxie oder Toxineinwirkung entstehen, lassen sich kaum auf eine echte Proliferation oder Destruktion zurückführen. Vielmehr müssen Regel- und Umverteilungsmechanismen des Leukozytenpools die Ursache sein.

Diese Mechanismen werden sowohl durch humorale als auch durch nervale Impulse vermittelt. Biermann berichtet über Leukozytenabfall innerhalb von 20-60 sek. nach Histamininjektion. (auch in 66)

Dönike bzw. Dönike und Lorenz weisen in mehreren Arbeiten die Histamin freisetzende und damit leukopenische, potentiell anaphylaktoide Wirkung moderner i.V.-Narkotika nach (z.B. 41,42).

Als Histaminpool werden dabei in Übereinstimmung mit anderen Autoren (51,50,39,35) die Blutbasophilen angesehen.

Bei akutem Streßsyndrom steht mehr die Wirkung von Catecholaminen und Corticoiden im Vordergrund. Diese bewirken eher eine Leukozytose (38,57)die, besonders durch Corticoideinfluß zu einer Neutrophilie, Lymphopenie mit ausgesprochener Eosinopenie moduliert wird (13,12).

Letzterer Effekt wird im sog."Thorenstest" (7 b) diagnostisch verwertet.

Auch die Thrombozyten-und Erythrozytenzahlen steigen unter Corticoideinfluß an (13;349).

Bei akutem Schock ergeben sich oft,trotz hoher Streßhormon-Spiegel rasch und massiv einsetzende Leukopenien, da große Blutmengen im Kapillarsystem,vor allem des Splanchnikus- Gebiets sequestriert sind.

Langsamer aber regelhafter sind die vorwiegend von Schilling (47) beschriebenen Umbau-und Anpassungsprozesse der Leukozytenpopulationen unter dem "Schlüsselreiz" einer Infektion.

Er stellt im Gesamtablauf von Infektion und Heilung drei distinkte Phasen fest:

die neutrophile Kampfphase,
die monozytäre Abwehr-und Überwindungsphase
und die lymphozytäre-eosinophile Heilphase.

Jedoch lassen sich zahlreiche Modifikationen finden, je nach Verlauf (chronisch-akut),infektiösem Agens (Protozoen,Bakterien,Viren) und Abwehrlage des Körpers (Immundefekt,Sensibilisierung,hypererge Reaktion).

Zur weiteren Unterscheidung von den überwiegend durch Umverteilung entstandenen Veränderungen findet man beim infektiösen Geschehen in der Regel eine echte Prolieferation mit ausgeprägter Linksverschiebung,bzw.Leukopenie mit Linksverschiebung bei Chronifizierung.

Die Steuerungszentrale,die die Koordination von Zahl und Zusammensetzung der Blutzellen übernimmt,wird übereinstimmend von Komiya (37),Beer (48),Hoff (49)-auch in (57) in den tuber cinereum des Hypothalamus verlegt.

Dabei scheinen nach Komiya verschiedene,aber eng benachbarte Zentren für Erythrozyten-und Leukozytenregulation zu bestehen.

Die Steuerbefehle dieser Zentren laufen in Nerven, die zwischen dem 3.Thorakal- und dem 3.Lumbalsegment austreten. Über den Grenzstrang gelangen sie im Nervus splanchnicus major et minor nach Umschaltung im Ganglion cöliacum zu den inneren Organen, Leber, Milz und Nebenniere. Daneben besitzen, speziell für die Lymphozytenregulation, vagale Milz- und Leberäste Bedeutung.

Eine Wirkung auf die zelluläre Blutzusammensetzung kommt unter anderem zustande über die Stimulation der Bildung von spezifischen Wachstoffsstoffen, vorwiegend in der Leber. Für jeden Zelltyp scheint ein eigenes "Poietin" zu existieren, deren Wirkungsspektren sich überlappen (37). Als Bildungsstätten des Erythropoietin (ESF) wird von Remmele (44) und anderen Autoren die Niere angegeben, während nach Gannong (12), auch Deetjen in (13), die Niere lediglich ein Enzym, Erythrogenin (REF) synthetisiert, das, ähnlich der Renin-Angiotensin-Interaktion, durch Spaltung ein in der Leber synthetisiertes α -Globulin zu ESF aktiviert.

Eine Vielzahl von spezifischen humoralen Faktoren (mehr als 6 in 39), wie oben angedeutet, können auf Bildung, Ausschüttung und Aktivität der Leukozyten Einfluß nehmen (39; 140, 67; 183 u.f., 208 u.f.)

Daneben sollen sich aus Magen, Milz und Leber nicht näher definierte "Anämie Stoffe" extrahieren lassen (37).

Relativ wenig akzentuiert ist die Wirkung von Hormonen (38) wie Thyroxin, Östrogenen, Testosteron, STH. Sie wirken teils stimulierend, teils suprimierend in Abhängigkeit von der Dosis. (Übersicht in 57; 181 u.folgende)

Prompte Vermehrung, oder Verminderung der Leukozytenzahl ist jedoch trotz hoher Umsatzraten einzelner Populationen nur durch Ausschwemmung aus den Bildungsstätten (Knochenmark, lymphatisches Gewebe), durch Rekrutierung aus dem marginalen Pool oder den inneren Organen, wobei die Lunge, - die Milz hat beim Menschen nur rudimentäre Speicherfunktion, - eine große Rolle zu spielen scheint (39; 140, 66). Rasches Sinken der Leukozytenzahl läßt sich durch Sequestrierung in Lunge und RES, Abwanderung ins Gewebe oder Rückverteilung in den Marginalpool erklären.

Bei all diesen Prozessen, können sowohl humorale, hormonelle, als auch von Blutzellmorphologie und Alter ausgehende Faktoren ebenso, wie direkt wirkende nervale Impulse zugrunde liegen.

Über die biologische Wertigkeit der einzelnen Faktoren bzw. Auslöser läßt sich derzeit noch keine Aussage machen. Eindeutig pathologische oder pathogenetische Prozesse können nach iV-Applikation einer Fülle von Pharmaka und Medikamenten auftreten, -meist unerwünschte Nebenwirkung (22,8,21,26,15) Ein akutes Absinken der Gesamtleukos nach Injektion hochmolekularer Substanzen (Essex und Grana, 1951), bei besonderer individueller Sensibilität auch bei niedermolekularen Stoffen z.B. Pyramidon, Antikonvulsiva (12;461), wurde erstmals von Fleck (46) als Wirkung inkompletter, agglutinierender Antikörper, die zu einer homogenen Plaque-Bildung führen, angesehen.

Leukopenien anderer Art entstehen durch die Knochenmarksdepressive Wirkung einiger Medikamentengruppen z.B. Cytostatika, Antiphlogostika, Antirheumatika, Antibiotika (Chloramphenicol), um nur einige zu nennen. Diese bewirken zumeist eine Panzytopenie, die sich jedoch zuerst bei dem Neutrophilen mit ihrem hohen "turn over" auswirkt. Auf die leukopenische Wirkung von i.V. applizierten Narkotika, aber auch anderen Pharmaka (z.B. Plasmaexpandern), per Histaminliberation, wurde bereits hingewiesen (41). Offensichtlich existiert vielfach ein direkter Zusammenhang zwischen Injektionsgeschwindigkeit von Histaminliberatoren, und Histaminfreisetzung bzw. sekundärem Leukozytenabfall (52).

Noch weitgehend ungeklärt ist die Frage nach der Abstammung der Blutzellen. Während früher die Retikulumszelle des Knochenmarks als Stammzelle angesehen wurde, ist diese Theorie heute verlassen. Die Rolle der "pluripotenten Stammzelle" wird von Autoren wie Yoffey (67;5), Rosse (67;105) Fliedner e.a. (56), Begemann (64) eher dem kleinen Knochenmarks-Lymphozyt bzw. einer derzeit nicht von ihm differenzierbaren Zelle zugeschrieben.

Bekkum, Van Noord e.a. vertreten die Ansicht, daß exakte morphologische Differenzierungskriterien faßbar sind die eine eindeutige Identifizierung der Stammzellen gestatten (53;547)

Befunde, die sich auf die Verteilung des Philadelphia-Chromosoms stützen, sprechen dafür, daß sich die Lymphozytenreihe aus einer eigenen Abstammungslinie entwickelt (54), sich aber unter besonderen Umständen (z.B. Ganzkörperiridation) auch aus Stammzellen der roten Reihe regenerieren können (55).

4.2.2 Blutbildveränderungen unter SHF 312

Von wenigen Ausnahmen in einzelnen Dosisgruppen abgesehen, ergibt sich, vereinfacht, folgendes Gesamtbild:

- 1.) Geringer Erythrozytenabfall nach 2 h, gefolgt von ebenso geringem Anstieg nach 4 h (beides unter 2% des Ausgangswertes).
- 2.) Anstieg der Gesamtleukozyten, hervorgerufen durch Vermehrung der Stabkernigen und der Segmentkernigen nach 2 h und stärker nach 4 h.
- 3.) Abfall der Lymphozyten nach 2 h und geringe Erholung nach 4 h.
- 4.) Kein regelhaftes Verhalten der Monozyten, jedoch eher gleichbleibendes Niveau.
- 5.) Deutlicher Eosinophilenabfall nach 4 h (maximal 67% des Ausgangswertes), die 2 h-Werte nehmen meist eine Mittelstellung ein.
- 6.) Kein regelhaftes Verhalten der Basophilen, aber eher ansteigende Tendenz.

4.2.3

Spezieller Teil

Die dargestellten Veränderungen werfen zunächst die Frage nach einer möglichen Kausalität des applizierten Pharmakons bzw. der verwendeten Dosierung auf. Die errechneten, statistischen Größen ergeben leider keine eindeutigen Anhaltspunkte. Die wenigen signifikanten Unterschiede treten nur sporadisch auf und spiegeln eher die Abfolge zufälliger Ereignisse, als einen systematischen Zusammenhang wieder. Eine signifikante Dosis-Wirkungs-Korrelation (Wirkung ist Δn) wurde für keinen Zelltyp gefunden, so daß die statistische Auswertung insgesamt keine Hinweise für eine Wirkung von SHF 312 ergibt.

Zwar sprechen die Veränderungen selbst im Konnex der einzelnen Populationen nicht gegen einen Effekt des Pharmakons, lassen sich jedoch weitaus besser anderen Ursachen zuordnen, zumal von einer direkten, akut toxischen Wirkung auf das Blutbild der bisher therapeutisch verwendeten Benzodiazepine nichts berichtet wird.

Unter längerer und höher dosierter Oxazepam bzw. Diazepamgabe wird, jedoch stets im Zusammenhang mit anderen Medikamenten, vereinzelt über Leukopenie (43) bzw. nach Chlordiazepoxid (22, 21, 8,) über Agranulozytose berichtet. Auch Fälle von aplastischer Anämie bzw. Thrombozytopenie und megaloblastischer Anämie traten, allerdings sehr selten auf (22).

Die in der Literatur beschriebenen pathologischen Veränderungen des Blutbilds, sind immer solche, die nach längerer Anwendung mit einer Verminderung der jeweils betroffenen Zellgruppen einhergehen.

Die im Experiment gefundenen Veränderungen des weißen Blutbilds treten jedoch akut auf und führen zu einer Vermehrung der Gesamtleukozyten. Sie passen also kaum in das Bild der Blutveränderungen über die nach Gabe von Benzodiazepinen berichtet wird.

Obwohl Gesamtleukos als auch einzelne Fraktionen ausgeprägte **tagesrhythmische** Schwankungen aufweisen, können diese Ondulationen nicht als alleinige, überzeugende Erklärung dienen. Sie stellen aber möglicherweise einen wichtigen Teilfaktor des Gesamtgeschehens dar.

Nach Komiya (57) steigen die Gesamtleukos während unserer Versuchszeit (8 - 13⁰⁰) von Werten um 90% zu 100% des Tagesmittels an. Der Anstieg am fastenden Kollektiv war dabei etwas größer (von etwa 85% auf 100%), so daß für unser Kollektiv, das zwar nicht ausgesprochen fastete, aber doch längere Zeit nüchtern war, aufgrund der **Tagesrhythmik Leukozytenzunahmen** von 12 - 18% des Ausgangswertes in Frage kommen.

Der mittlere experimentelle Anstieg der Gesamtleukos über alle Dosierungen, beträgt rund 12%, wenn auch in einzelnen Gruppen wesentlich größere Zunahmen vorkommen. Auch ein Abfall der Lymphozyten, vom gleichen Untersucher während der in Frage kommenden Periode (57;88) gefunden, trat bei unserem Kollektiv in gleichsinniger Weise auf. Der Anstieg der Gesamtleukos bzw. der Lymphozytenabfall würden sich also durch den **tagesrhythmischen** Ablauf hinreichend erklären lassen. Doch bei genauerer Beleuchtung der Einzelfraktionen stößt dies auf Schwierigkeiten.

Entgegen steht dem vorallem der ausgeprägte post- 4 h- Abfall der Eosinophilen. Diese zeigen eine ausgeprägte Abhängigkeit vom Hypophysen-Nebennierenrindensystem und folgen in umgekehrt proportionalem Verhältnis der ACTH bzw. Glucokorticoideausschüttung (62,63). Da die Corticoide physiologischerweise ihren Höchststand am Morgen vor dem Aufwachen erreichen (13;340,59,12) und gegen Nachmittag abfallen, wäre nach Haus als adequates Verhalten der Eosinophilen ein Anstieg von morgendlich niedrigen Werten (Tiefpunkt zwischen 8 - 10⁰⁰) zu höheren am Nachmittag zu erwarten (57;236).

Die Versuchsreihe ergab jedoch einen entgegengesetzten Effekt, so daß nach weiteren Deutungsmöglichkeiten gefandert werden muß.

Am plausibelsten läßt sich das Absinken der Eosinophilen durch ein angedeutet vorhandenes Streßsyndrom (60) erklären, das durch eine Fülle unspezifischer Auslöser zu einer, immer in typischer Weise ablaufenden physiologischen Antwort führt. Diese Antwort besteht primär in der Ausschüttung von STH, ACTH, Glucokortikoiden, Adrenalin und Aldosteron (12;338,) denen dann sekundär unter anderem Verschiebungen im Blutbild folgen. Diese Verschiebungen (12;328,57;333) drücken sich aus im Anstieg der Gesamtleukozyten bei Vermehrung des Segmentkernigen und Stabkernigen, im Abfall der Lymphozyten mit Tiefpunkt nach 2 h, im starken Abfallen der Eosinophilen nach 4 h, in geringer Verminderung der Basophilen bei etwa konstanter Monozytenzahl.

Als Mechanismus käme, nach Arbeiten von Biermann, Ambrus und Weisberger, die Retention bzw. Freisetzung aus RES und Leber in Frage (66) (Überblick in 57;86 und folgende). Gute Übereinstimmung ergibt sich zwischen dieser Streßmodifikation des Blutbilds und den, bei unserer Versuchsserie aufgetretenen Veränderungen. Unsicherheiten bestehen lediglich bei der Einordnung der Basophilen, die sich sehr variabel verhalten, aber eher ansteigende Tendenz zeigen. Jedoch sind hier die statistischen Unsicherheitsfaktoren bei der Zählung besonders groß, so daß der Abweichung vom Gesamtbild der Streßreaktion keine Bedeutung zukommen muß. Weit aus besser als durch alleinige Zurückführung auf tagesperiodische Schwankungen lassen sich daher die unter Medikation erzielten Veränderungen dem Streß der Experimentiersituation wie psychischem Erwartungsdruck, Nüchternheit, Schmerz der venösen Punktion, Angst vor der Medikamentenwirkung ect. zuordnen.

Beide Faktoren schließen sich jedoch gegenseitig nicht aus. Sie können sich durchaus synergistisch ergänzen (Neutrophilenanstieg).

Dagegen erscheint es kaum gerechtfertigt, bei Berücksichtigung des Nebenwirkungsspektrums der Benzodiazepine, bei kritischer Wertung der statistischen Daten und aufgrund der akuten, relativ streßtypischen Blutbildalterationen, eine Kausalität der Testsubstanz anzunehmen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

An 21 gesunden, männlichen Freiwilligen, zwischen 21 und 35 Jahre alt, wurde im vierstündigen Schlafversuch SHF 312, ein neues hochpotentes Benzodiazepinderivat der Fa. Shering erprobt. Zur Anwendung kamen bei je 3 Probanden steigende iV.-Dosen von 0,065 mg/70 kg bis 4 mg/70 kg. Im Rahmen eines unspezifischen Screenings wurden Serumwerte und Differenzialblutbild erhoben. Eindeutig schädigende Wirkung zeigte das Pharmakon bei keiner Dosis und bei keinem der erhobenen Parameter.

Eine Überprüfung am größeren Kollektiv erscheint jedoch für LDH, Bilirubin und Kreatinin wünschenswert. Die Veränderungen im Differenzialblutbild decken sich in typischer Weise mit solchen, die unter Stress gesehen werden und gehen daher kaum auf Einwirkung des Pharmakons zurück.

Unter der höchsten Dosis traten bei einem Übergewichtigen Probanden direkt nach dem Versuch kurzzeitig ataktische Symptome auf.

Eine schriftliche Nachbefragung des Probandenkollektivs ergab bei einem Probanden der Dosis 3 Anzeichen für allergische Hauterscheinungen (unsicher!).

Ernsthafte Befindensstörungen wurden von keinem Probanden angegeben.

Hingegen schien Schlafqualität und morgendliche Aufwachstimmung subjektiv verbessert.

Im Experiment imponierte die Testsubstanz durch rasche dosisabhängige Wirkung bei ausgezeichneter Verträglichkeit.

ANHANG

	Seite
PROBANDENVERZEICHNIS	1
BLUTWERTE VOR UND NACH MEDIKATION	2
MITTELWERTE STANDARDABWEICHUNG SIGNIFIKANZ	4
LEUKOZYTEN IM ELMOGRAMM-ÜBERBLICK	5
FRAGEBOGEN DER NACHBEFRAGUNG	6
NORMWERTTABELLE	9
FORMELSAMMLUNG	10
LITERATURVERZEICHNIS	11

PROBANDENVERZEICHNIS

Dosisgruppe	Randomnr.	angep.Dosis (mg)	Geburtsdatum	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Versuchstag
a 0,065	6	0,063	12.10.51	182	70	16.3.77
b 70 kg	16	0,059	21.02.42	174	66	17.3.77
c	20	0,069	25.06.50	180	77	18.3.77
a 0,125	3	0,116	02.03.49	176	65	21.3.77
b 70 kg	4	0,132	02.11.47	189	74	22.3.77
c	19	0,125	10.01.46	181	70	23.3.77
a 0,25	17	0,22	24.09.54	178	62	24.3.77
b 70 kg	18	0,26	18.02.52	179	74	25.3.77
c	21	0,29	24.04.56	183	83	26.3.77
a 0,5	1	0,57	13.04.55	174	80	13.4.77
b 70 kg	9	0,50	01.09.52	174	70	14.4.77
c	14	0,64	31.01.44	185	90	15.4.77
a 1,0	11	1,03	12.05.47	180	72	31.3.77
b 70 kg	2	1,04	31.07.52	187	73	30.3.77
c	12	1,04	09.03.48	175	73	1.4.77
a 2,0	8	2,28	03.01.49	188	80	2.4.77
b 70 kg	13	2,11	05.12.52	180	74	3.4.77
c	15	2,17	26.08.52	183	76	4.4.77
a 4,0	7	4.74	25.04.49	172	83	6.4.77
b 70 kg	5	3.14	04.05.53	168	55	5.4.77
c	10	3.66	22.08.64	170	64	7.4.77

Blutwerte vor und nach Medikation

	D1			D2			D3			D4			D5			D6			D7		
Blutzucker	98	100	85	100	100	85	108	70	71	73	80	75	115	125	90	115	80	77	128	80	90
	75	105	80	95	90	90	110	60		76	80	76	125	120	75	95	75	70	140	75	118
Hämstoff-N	21	17	15	17	21	16	13	12	15	17	14	8	15	11	18	18	13	13	15	10	14
	18	15	13	14	19	14	12	13	12	15	10	7	12	10	15	12	12	13	8	15	
Kreatinin	14	12	11	13	13	10	12	10	11	10	11	11	08	10	14	11	11	11	11	10	10
	10	07	10	10	12	09	11	08	08	08	08	08	10	09	10	10	11	11	09	09	12
Harnsäure	46	46	53	52	50	57	67	78	61	42	62	62	52	54	54	46	57	48	68	56	5
	57	43	58	51	56	47	63	73	60	43	60	62	45	54	50	47	56	49	64	58	58
alk-Phosphatase	55	103	188	105	99	114	105	112	161	101	75	114	136	142	104	96	97	91	99	115	135
	57	104	151	122	102	51	101	108	173	115	77	116	132	145	112	99	98	83	95	119	180
ss-Phosphatase	107	16	65	11	78	21	65	09	84	22	76	09	31	115	19	10	13	18	103	15	72
	10	31	56	09	70	14	81	09	85	17	73	23	96	16	11	25	15	10	67	15	72
CPK	38	23	30	38	38	23	30	30	38	38	38	15	38	38	38	15	38	38	46	23	30
	26	23	23	30	28	23	26	30	38	23	23	15	30	30	23	15	30	46	49	30	30
LDH	138	138	138	91	129	91	136	129	119	138	158	129	100	129	138	100	129	138	168	179	168
	129	160	138	129	110	91	124	119	136	119	115	138	129	138	158	168	168	263	188	336	336
SGOT	9	8	12	18	7	8	8	10	13	8	10	9	8	11	11	8	8	18	12	15	17
	9	14	10	9	9	9	10	10	11	14	9	10	10	10	9	7	11	10	10	15	20
SGPT	10	8	17	11	6	9	8	8	12	8	10	10	7	9	9	11	9	9	8	12	27
	9	9	16	2	10	14	8	8	13	10	7	7	9	9	11	10	11	8	12	9	28
g-GT	14	16	18	6	9	15	3	15	19	7	15	15	13	19	7	7	11	12	10	6	13
	16	10	20	5	11	13	4	11	17	8	9	12	17	12	11	7	11	12	10	8	10
α-Amylase	alle < 2300																				
Na ⁺	145	144	143	145	140	143	139	143	140	139	140	137	145	137	144	136	141	141	139	140	141
	140	143	143	145	138	143	140	142	140	138	140	137	140	136	136	137	135	140	134	137	137
K ⁺	41	47	42	40	41	44	41	44	40	40	41	37	41	40	39	41	40	48	41	50	43
	41	38	44	43	48	39	41	39	39	39	38	36	39	40	37	37	41	48	37	42	43
Ca ⁺⁺	97	94	90	85	93	91	92	93	93	91	92	91	95	93	92	89	93	88	91	93	93
	92	97	92	91	94	89	93	93	95	93	90	79	96	87	85	89	94	89	87	90	90
Cl ⁻	100	100	102	105	99	102	100	99	99	99	101	106	102	100	103	99	102	102	102	103	102
	99	101	102	103	95	103	101	102	99	98	101	105	104	101	101	99	101	100	107	99	102
Bilirubin	09	04	08	07	05	06	05	07	08	07	09	05	06	05	18	05	13	05	07	06	05
	07	05	15	08	08	08	09	06	12	09	09	11	09	09	06	26	13	22	09	17	07
Leukozyten	5300	4750	5100	6645	5865	5556	5784	5785	5992	4315	5315	5389	5458	4711	4200	6121	6754	4226	5524	9874	8882
	5120	4900	4820	7198	5371	5635	4703	5594	7457	4997	5219	5295	5576	4122	4160	8069	6184	4346	7491	6735	6140
Erythrozyten	4800	5500	5000	7150	6343	6338	6465	5686	7597	5238	5877	5263	532	532	4376	7519	6667	6670	9636	7589	6618
	477	467	508	540	465	574	535	589	593	596	507	496	532	527	563	520	570	503	583	534	532
	480	451	514	529	477	572	503	590	608	595	509	499	537	519	577	518	562	492	564	503	510
	486	481	498	520	509	609	546	581	613	606	502	512	530	538	563	536	560	499	566	518	552

Differentialdiagnosebild unter SHP 3121

Ausgangswerte:

2079	2254	2542	3205	2863	1881	2866	2415	3208	1680	2531	2457	2897.	1735.	2106	1977.	3569.	4177.	2372	5078	2254	Segmentkern.
309	185	129	229	467	128	677	483	424	324	188	517	87	253	384	159	306	222	703	748	696	Stabkernige
21	0	0	0	0	0	0	34	0	31	52	43	0	0	0	8	0	0	55	0	11	Jugendliche
2181	1797	1762	2589	1452	3207	1615	2688	1833	1680	2108	1757	1682	1793	1309	1582	1836	1749	2393.	2390.	1657	Lymphozyten
391	328	216	447	551	415	486	397	373	447	317	356	488	303	612	302	386	377	883	1106	795	Monozyten
165	171	711	175	267	216	121	259	162	123	57	205	249	51	228	185	18	215	434	434	77	Eosinophile
5	14	0	0	17	18	17	69	51	31	41	54	54	76	71	13	6	14	41	118	33	Basophile

nach 2 Stunden:

1888.	2134.	2330	3613.	3163.	2343	2296.	2775.	4228	2578	2389	2650	3836	1797	2067	1964	5644	4104	2221	3919	3663	Segmentkern.
270	78	184	344	345	171	426	425	616	899	675	620	424	191	371	243	562	241	935	635	1241	Stabkernige
0	0	0	14	0	0	0	0	0	60	78	21	0	0	0	17	0	37	85	0	15	Jugendliche
2023	2173	1472	2509	1472	2204	1573	1991	2019	1179	1532	1556	758	1681	1002	1547	1389	1226	2123	1436	1450	Lymphozyten
366	352	634	530	455	546	278	224	510	240	312	231	357	424	557	365	433	409	316	566	957	Monozyten
270	157	491	186	185	96	111	112	21	30	208	126	112	50	111	191	24	130	376	121	90	Eosinophile
4	5	0	0	6	11	55	69	63	10	26	53	89	17	12	17	16	37	85	40	75	Basophile

3

nach 8 Stunden:

1900	2515	2515	3903	3817	2853	2162	2012	3969	5153	2915	2497	6219	1960	1932	4225	4993	4181	2294	4257	4762	Segmentkern.
170	396	192	221	483	240	349	198	776	1583	411	679	823	341	664	611.	404.	315	884	676	1121	Stabkernige
0	22	19	0	0	0	0	11	0	0	82	95	0	0	24	0	8	0	66	0	52	Jugendliche
2060	2110	1306	2519	1394	2764	1618	2539	2281	2061	1822	1563	992	1715	918	1395	1599	1459	2347	1500	1691	Lymphozyten
440	242	346	385	392	417	363	528	479	368	482	316	286	280	471	279	456	414	633	727	863	Monozyten
370	110	422	114	231	50	70	143	68	37	106	63	84	35	60	133	38	118	356	250	69	Eosinophile
0.	6.	0	7.	21.	25	84.	66	23	37	59	47	51.	44.	72	27.	23	79	40	159	69	Basophile

D 1

D 2

D 3

D 4

D 5

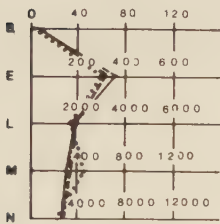
D 6

D 7

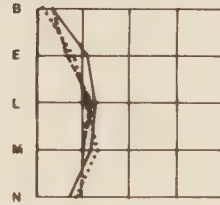
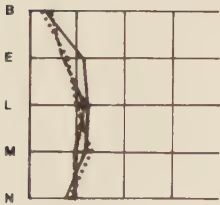
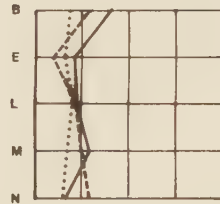
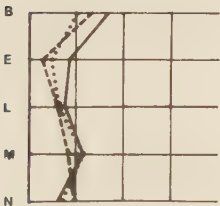
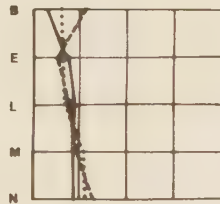
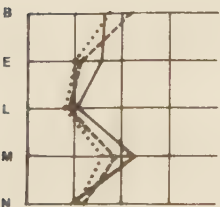
Mittelwerte, Standardabweichung, Signifikanz ($p \leq 5\%$)

	D.1			D.2			D.3			D.4			D.5			D.6			D.7		
	$\bar{x}$	s_x	t	$\bar{x}$	s_x	t	$\bar{x}$	s_x	t	$\bar{x}$	s_x	t	$\bar{x}$	s_x	t	$\bar{x}$	s_x	t	$\bar{x}$	s_x	t
Blutzucker	9,433	8,15	0,936	9,5	8,66	0,765	9,267	20,83	14,7	76	3,61	-200	10,667	14,23	0,00	90,67	21,13	227	99,33	25,32	-122
	8,667	16,07		9,67	2,89		8,133	25,17		78	20		10,667	27,54		8,00	13,23		11,00	3,30,6	
Harnstoff-N	17,67	3,06	7,00	18	2,65	7,00	13,33	1,53	0,87	13	4,58	286	14,67	3,51	350	14,67	2,89	250	13	2,85	100
	15,33	1,52		15,67	2,89		12,23	0,58		19,67	4,04		12,23	2,52		1,30	1,23		12	3,61	
Kreatinin	123	0,15	2,77	12	0,17	2,50	1,1	0,1	0,87	107	0,06	200	1,07	0,31	0,58	1,1	0,00	1,02	103	0,06	0,28
	0,90	0,17		1,03	0,15	0,17	0,17	0,17	0,87	0,87	0,12	200	0,87	0,06	0,58	1,07	0,07	1,02	103	0,06	0,28
Harnsäure	4,83	0,40	-1,07	5,63	0,4	1,89	6,87	0,86	3,00	5,63	1,25	1,11	4,97	0,45	1,81	5,07	0,47	0,50	5,87	0,81	0,76
	5,27	0,48		5,13	0,45		6,57	0,74		5,50	1,04		5,33	0,12		5,03	0,59	0,50	5,67	0,81	0,76
alk-Phosphatase	10,667	5,671	0,76	10,6	7,55	0,58	12,6	3,051	-0,25	9,867	2,16	-3,00	12,23	20,43	-0,67	9,467	3,21	0,39	13,633	5,633	0,91
	10,40	4,70		9,657	3,661		12,23	3,970		10,267	2,223		12,23	16,62		9,433	8,56		13,133	4,82	
ser-Phosphatase	9,83	2,35	2,86	9,93	1,9	-2,12	11,77	2,84	0,86	9,83	1,99	0,49	9,83	1,9	0,48	8,33	1,9	0,88	10,67	1,72	2,71
	8,73	2,42		9,93	1,9		11,07	2,5		9,27	1,46		9,83	2,02		8,33	1,9	0,88	10,67	1,72	2,71
CPK	30,33	7,51	1,44	33,0	8,66	1,00	32,67	4,62	1,00	27,67	11,68	1,69	38,0	0,0	44,3	30,33	1,328	0,06	36,33	11,79	1,64
	27,33	7,51		30,33	7,51		33,33	6,11		20,33	4,62		27,67	4,04		30,33	1,328	0,06	36,33	11,79	1,64
LDH	13,8	0,00	1,49	10,367	2,94	-0,38	12,667	9,50	0,16	14,667	14,84	0,18	114,50	20,51	-1,90	12,233	19,86	5,73	15,500	2,52	3,35
	12,567	1,29		11,00	1,90		12,70	9,85		12,40	12,29		13,350	6,36		16,667	5,77		26,233	7,40	
SGOT	9,67	2,06	-0,85	9,0	0,0	-0,38	10,33	2,52	0,00	9,0	1,0	-0,76	10,67	2,69	0,88	1,33	5,77	0,62	14,67	2,52	-0,23
	11,0	2,65		9,0	0,0		10,33	0,66		10,67	2,69		9,67	0,58		9,33	2,08		15,67	1,002	0,33
SGPT	18,7	4,73	0,50	12,0	2,0	-2,77	9,33	2,31	-1,00	4,33	1,95	0,80	8,33	1,15	-2,00	9,67	1,15	0,00	15,67	1,002	0,33
	11,33	4,04		12,0	2,0		9,67	2,89		8,0	1,73		9,67	1,15		9,67	1,15		16,33	0,21	
X-GT	1,60	2,0	0,25	1,00	4,58	-0,50	12,23	8,33	1,15	12,23	4,62	1,32	13,00	6,0	0,90	9,0	2,83		9,67	3,51	0,00
	1,533	5,03		1,10	2,0		10,67	6,51		9,67	2,08		13,33	3,21		9,0	2,83		9,67	1,53	
$\bar{x}_n, \bar{s}_n \approx 2300, s_n, t \approx 0$																					
α -Amylase	14,40	1,0	1,31	14,267	2,52	100	14,067	2,08	0,00	13,867	1,53	1,73	14,20	4,36	1,98	13,933	2,89	0,96	14,00	1,0	1,31
	14,20	1,23		14,20	3,61		14,067	1,15		13,767	2,52		13,40	3,46		13,233	2,52		13,633	2,08	
Na ⁺	4,33	0,32	0,69	4,17	0,21	-0,47	4,17	0,21	1,31	3,93	0,21	2,50	4,0	0,1	-2,00	4,3	0,44	0,65	4,07	0,47	1,73
	4,1	0,10		4,33	0,45		3,97	0,12		3,77	0,15		3,87	0,15		4,2	0,56		4,07	0,32	
K ⁺	9,37	3,51	0,00	8,97	0,2	-0,71	9,27	0,06	-1,73	8,8	0,81	0,50	9,33	0,15	1,59	9,03	0,25	0,50	9,23	0,12	1,000
	9,37	2,89		9,13	0,25		9,37	0,12		8,73	0,2		8,83	0,59		9,07	0,29		8,80	0,17	
Ca ⁺⁺	10,067	1,15	0,00	10,20	4,04	1,11	9,933	0,58	1,51	10,20	3,61	2,00	10,167	1,73	0,28	10,10	1,53	4,00	10,267	4,04	
	10,067	1,53		10,067	3,0		10,067	1,53		10,133	3,51		10,20	1,23		9,967	1,53		10,267	4,04	
Cl ⁻	0,7	0,27	-0,76	0,6	0,1	-3,50	0,67	0,15	1,75	0,7	0,2	-4,00	0,97	0,72	-1,92	0,73	0,40	0,16	0,6	0,1	-1,99
	0,9	0,53		0,83	0,06		0,9	0,13		0,97	0,12		1,37	0,18		1,27	0,66		1,00	0,53	
Bilirubin	50,50	2,78	0,82	50,22	5,61	58,40	1,33	14,06	-0,10	5,006	6,00	4,793	5,28	0,81	5,700	13,16	0,86	7,227	2,278	0,43	
	4,940	1,64		50,668	9,89	0,15	5,918	1,41		5,158	1,41	-0,57	4,619	8,29		6,200	1,682		6,789	6,77	
Leukozyten	51,00	3,61	0,14	46,12	4,66	-6,15	5,913	1,519	-0,09	6,793	2,140	1,13	5,657	24,25	1,00	6,919	5,22	1,59	7,604	10,85	-0,11
	4,48	0,21		5,26	0,56		5,72	0,32		5,33	0,95		5,42	0,18		5,31	0,35		5,36	0,25	
Erythrozyten	4,82	0,32	0,34	5,26	0,47	0,05	5,67	0,56	0,38	5,28	0,41	-0,68	5,44	0,30	-0,25	5,24	0,35	2,85	5,26	0,33	1,61
	4,88	0,09	-0,59	5,46	0,51	-0,48	5,80	0,34	-0,93	5,40	0,57	1,12	5,44	0,17	-0,55	5,25	0,32	3,00	5,45	0,25	1,36

Leukozyten im „Elmonogramm“-Überblick

D₁

B Basophile
E Eosinophile
L Lymphozyten
M Monozyten
N Neutrophile

D₂D₃D₄D₅D₆D₇

— Ausgangswerte

..... nach 2h

----- nach 4h

NAME: Vers.Nr.: Dat.:

Machten Sie am (1.) (2.) Tag nach dem Versuch, also am
Beobachtungen der unten aufgeführten Art? - Machten Sie andere
Symptome bemerkbar? - Bitte unbedingt angeben!

Bewertung der Symptome:

0 = normal $\emptyset$ = nicht vorhanden
1 = leicht besser stärker öfter ect.
2 = deutlich " " " "
3 = erheblich " " "

-1 = leicht schlechter weniger gehemmt
-2 = deutlich " " "
-3 = erheblich " " "

A Verdauungstrakt:

1. Appetit		$\emptyset$ -3-2-1 0 1 2 3
2. Durst: gesch.Trinkmenge	1	-3-2-1 0 1 2 3
3. trockener Mund		nein - ja
4. Übelkeit		$\emptyset$ 1 2 3
5. Erbrechen		nein - ja
6. Stuhl Häufigkeit ca.	mal	$\emptyset$ 0 1 2 3
7. Wasserlassen: Häufigkeit ca.	mal	
8. Ergänzungen:		

B Atmung und Kreislauf: (bitte genauer ausführen)

9. Kreislauf und Herz (z.B. Schwindel beim Treppensteigen, Herzklopfen, Herzjagen, Herzstolpern)

10. Atmung (z.B. Atemnot, Asthma, Schnupfen ect.)

C Haut: (bitte anstreichen)

11. Jucken Brennen rote Flecke, Pusteln, Bläschen, Pickel, Quaddeln
12. Überempfindliche Hautbereiche (leichte Berührung ist unangenehm)
Ergänzung: (z.B. Symptom trat wo auf?)

D Sensorium (bitte genau ausführen)

13. Sehstörungen (z.B. Verschwimmen, farbige Ringe, Druckgefühl)

14. Hörstörungen (Ohrensausen, Rauschen ect.)

E Motorik15. Gleichgewichtsstörungen $\emptyset$ 1 2 316. Ungeschicklichkeit (z.B. fallen lassen
von Gegenständen) $\emptyset$ 1 2 317. Gehstörungen $\emptyset$ 1 2 318. Zittern $\emptyset$ 1 2 319. Krämpfe $\emptyset$ 1 2 320. Sprechstörungen (z.B. lallen, verwaschene
Sprache) $\emptyset$ 1 2 3

Ergänzungen:

F ZNS:21. Konzentrationsstörungen (bei welcher
Tätigkeit?) $\emptyset$ 0 1 2 322. Verlangsamtes Denken $\emptyset$ 1 2 323. Gedankenflucht $\emptyset$ 1 2 324. Vergesslichkeit $\emptyset$ 1 2 325. Tagträumen $\emptyset$ 1 2 326. Gedächtnisstörungen (z.B. den Vortrag
betreffend) $\emptyset$ 1 2 3

27. Stimmungslage tagsüber:

depressiv .normal euphorisch



- 3 - 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3

Ergänzung:

G Schlaf:

geschlafen von bis
normale Schlafdauer etwa Stunden

28. Einschlafen erleichtert? erschwert? Ø -3-2-1 0123

29. durchgeschlafen? ... traumlos? geträumt? ...

30. zwischendurch aufgewacht ... geträumt? ...

31. besonders lebhaft geträumt (Alpträume) nein/ja

32. Schlafqualität insgesamt: - 3-2-1 0123

33. Stimmung nach dem Erwachen:

nach dem Aufwachen fühlte ich mich

krank: zerschlagen:mürrisch:Müde:ausgeruht:frisch:

heiter:euphorisch

Stimmung anderer Art oder Wahrnehmungen besonderer Art (z.B.
wußte zuerst nicht wo ich bin)

.....

34. normal habe ich diese Stimmung beim Aufwachen

nicht:.... selten:.... oft:...

35. Schlafdauer:

ich hätte noch länger schlafen können,mußte aber aufstehen

ja / nein

ja / nein

36. Symptome die bisher nicht aufgeführt wurden:

Normalwerte ♂

Quantität		Substanz	Besonderes
65-110	mg%	Glukose	enzymatisch
10-20	mg%	Harnstoff-N	
0,6-1,3	mg%	Kreatinin	
2,2-7,5	mg%	Harnsäure	
< 2300	E/l	α -Amylase	nach Somogyi
50-190	U/l	AP	opt. Standard Methode
< 135	U/l	SP	—
< 50	U/l	CPK	opt. Standard Methode
80-240	U/l	LDH	- "-
5-17	U/l	GOT	- "-
5-23	U/l	GPT	- "-
6-28	U/l	α -GT	- "-
137-147	mVal/l	Na^+	flammenphotometrisch
3,6-5,5	mVal/l	K^+	- "-
4,5-5,4	mg%	Ca^{++}	complexometrisch
97-108	mVal/l	Cl^-	caulometrisch
0,5-1,0	mg%	Bilirubin	
$4,3-5,9 \cdot 10^6$	/ μ l	Erythrozyten	
$4-11 \cdot 10^3$	/ μ l	Leukozyten	
0-1%		Jugendliche	
1-5%		Stabkernige	
$45-80\% (2-8) \cdot 10^3$		Segmentkernige	
2-8% 80-800		Monozyten	
$20-40\% (1-4,5) \cdot 10^3$		Lymphozyten	
1-4% 70-450		Eosinophile	
0-1%		Basophile	

Formelsammlung:

„t“-Test für gepaarte Stichproben

$$D_i = x_i - y_i$$

$$\bar{D} = \frac{1}{n} \sum D_i$$

$$s_D = \sqrt{\frac{\sum D_i^2 - 1/n [\sum D_i]^2}{n-1}}$$

$$s_{\bar{D}} = \frac{s_D}{\sqrt{n}}$$

Gesamtvarianz:

$$s^2 = \frac{s_1^2 + s_2^2 + \dots + s_k^2}{k}$$

„t“-Test für Maßkorrelationskoeffizient:

$$t = \frac{r \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} ; \text{ für } f = n-2$$

Lineare Regression und Korrelation:

$$y = a_1 x + a_0$$

$$a_1 = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

$$a_0 = \bar{y} - a_1 \bar{x}$$

Exponentialkurvenanpassung:

$$y = a e^{bx}$$

$$b = \frac{\sum x_i \ln y_i - \frac{1}{n} [\sum x_i] [\sum \ln y_i]}{\sum x_i^2 - \frac{1}{n} [\sum x_i]^2}$$

$$a = \exp \left[\frac{\sum \ln y_i}{n} - b \frac{\sum x_i}{n} \right]$$

$$t = \frac{\bar{D}}{s_{\bar{D}}} ; \text{ für } f = n-1$$

homogene Varianzen?

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} ; s_1^2 \approx s_2^2 \text{ if } F_{\text{Tabelle}} > F$$

$$r^2 = \frac{[\sum xy - \frac{\sum y \sum x}{n}]^2}{[\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}] [\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}]}$$

$$|r| = \sqrt{r^2}$$

$$r^2 = \frac{\left[\sum x_i \ln y_i - \frac{1}{n} \sum x_i \sum \ln y_i \right]^2}{\left[\sum x_i^2 - \frac{[\sum x_i]^2}{n} \right] \left[\sum (\ln y_i)^2 - \frac{[\sum \ln y_i]^2}{n} \right]}$$

15. L.MEYLER,A.HERXHEIMER Side Effekts of Drugs
Excerpta Medica Found.
Vol.VI (1965 - 67)
16. W.SCHEELER Grundlagen der Allgemeinen
Pharmakologie
Jena, G.Fischer 1969
17. F.HAUSBRAND,GSTIRNER Handbuch der Störfwirkungen
von Psychopharmaka
Heidelberg, Fischer 1976
18. H.REMMER - Zur Induzierbarkeit d.bei d.
HILDEBRANDT e.a. Glucuronidsynthese bet.Enzyme
in: Ikterus, internat.Sympos.
Stuttgart,Schattauer Verl.1968
19. W.PLÖDINGER Psychopharmaka - Neue Entwickl.
in: Moderne Arzneimitteltherapie
Urban & Schwarzenberg,No1, 1976
20. ZBINDEN,LOWELL Pharmacology of Benzodiazepines;
RANDALL Laboratory a.Clinical Correlation
in: Advances in Pharmacology
New York,Acad.Press 5(1967)213 u.f.
21. W.KLINGER Arzneimittelnebenwirkungen
München, Marseille Verl.1974
22. G.C. DE GRUCHY Drug-Induced Blood Disorders
London, Blackwell 1975
23. D.STAMM Tagesschwankungen d.Normalberei-
che diagnostisch wichtiger
Blutbestandteile
in: Verhandl.d.Deutsch.Gesell.
f. Innere Medizin
München,Bermann Verl.73(1967)983
24. D.G.CHRISTIAN Drug Interference with Laboratory
Blood Chemistry Determinations
Baltimore, 54 (1970)119-142
25. SCHALLEK,SCHLOSSER Recent Devellopment in Pharmacol.
RANDALL of Benzodiazepines
in: Advances in Pharmacologie
New York, Acad.Press 10(1972)

26. H.ISBELL,T.L.CHRUSCIEL Dependence a.Liability of
"Non-Narkotik" Drugs
Auszug aus WHO-Bull.43
Supplement 49 (1970)
27. BAUMANN,HERMANN, -
METZGER Über Fehler bei d.Bestimmung
d.Elektrolyte Natrium,Kalium
u.Calzium
in: Ärztliche Wochenschrift
9 (1954) 204
28. SEAMAN,G.V.F.ENGEL Circadian Periodicity in some
Pysiochemical Parameters of
Ciculating Blood
in: Nature
London, 207 (1965) 833
29. A.BORIS,R.H.STEVENSON Effekts of some Psychotropic
Drugs upon Urinary Water Output
in: Proceedings of the Society f.
Experimental Biology a.Medicin
New York, 115 (1964) 170
30. H.FRANKE,GRONOW, -
PETERSON Abstrakt über Glucagonwirkung
in: Hoppe-Seylers Zeitschrift
f.Physiolog.Chemie
11 (1977) 1395
31. E.FRANKS e.a. Cholestatic jaundice possibly due
to benzodiazepintype drugs
in: Missouri Medicine
72 (Oct.1975) 6o5 -6o6
32. F.WENDT Kleines Vademekum Haematologikum
Hamburg,Nordmark G.m.b.H. 1974
33. E.UNDRITZ Hämatologische Tafeln
Basel,Sandoz AG 1972
34. A.SCHAUER Die Mastzelle
in: Veröffentlichungen aus der
morphologischen Pathologie
Stuttgart,1964 No 68
35. UVNÄS,ÅBORG e.a. Storage of Histamin in Mast Cells
in: Acta Physiologica Scandinavica
Stockholm, 1970 Suppl.336

36. M.J.CLINE The White Cell
Cambridge,Massachusetts 1975
Havard Univ.Press
37. E.KOMIYA Die Zentralnervöse Regulation
des Blutbildes
Stuttgart,Thieme 1956
38. A.S.GORDON White Cell and Platelet Produktion
New York, 1970
39. BEGEMANN,KABOTH Blut
in: Gauer,Kramer,Jung -
 Physiologie des Menschen Bd.5
München,Urban & Schwarzenberg1971
40. K.ÜBERLA Biomathematik - Skript
 ISB - Klinikum Großhadern 1975
41. A.DÖNICKE,W.LORENZ Histaminfreisetzung und anaphylak-
toide Reaktionen bei i.V.Narkosen
in: Der Anästhesist
 19 (1970) 413
42. A.DÖNICKE Histamin und Antihistamin
Symposion over Propanidid
Leuven,Oct.1969
43. K.HAERTEN,W.PÖTTGEN Leukopenie nach Benzodiazepin-
derivaten
in: Medizinische Welt
 No 38 (1975) 1712
44. REMMELE Die Niere als Bildungsstätte von
Erythropoietin
in: Aktuelle Probleme der Nephro-
 logie
 Berlin, Springer 1966
45. FLIEDNER,CRONKITE Reifung,Lebenserwartung u.Schick-
sal neutrophiler Granulozyten
Medizinische Welt 10(1964)
46. L.FLECK,Z.MURCZYNSKA Clumping of White Blood Cells
in Cytologically Homogenous Groups
a New Phenomenon of Inflammations.
in: Report of Biologie and Medicine
 5 (1947) 156
47. V.SCHILLING Praktische Blutlehre
Stuttgart, 1959

48. BEER Aufbau und Bedeutung der nervösen Steuerungseirichtungen des weißen Blutbildes und der Leukopoese im Knochenmark
in: Medizinische Klinik
43 (1948)
49. F.HOFF Über die zentralnervöse Blutregulation
in: Fortschritte d. Neurologie u. Psychiatrie
8 (1936) 299
50. F.C.STUART Mast Cell Responses to Anaphylaxis
in: Anatomic Recordings
112 (1952) 349
51. D.SAMPSON,G.T.ARCHER Release of Histamin from Human Basophils
in: Blood 29 (1967)722
52. A.NEUMEIER Dissertation:
Die Wirkung von Thiopental auf das weiße Blutbild
LMU - München, 1973
53. J.BEKKUM,VAN NOORD, MAAT e.a. Attempts of identifikation of hemopoetic stem cell in mouse
in: Blood 38(1971) 547
54. WHANG,FREI,TJIO e.a. The distribution of the Philadelphia chromosome in patients with chronic myologenous leukämia
in: Blood 22 (1963) 664
55. WU,TILL,SIMINOVITCH, MAC CULLOCH Evidence for a relationship between normal hämopoetic colony forming cells and cells of the lymphoid system
in: Journal of Experimental Medicine
127 (1968) 455
56. THOMAS,FLIEDNER, e.a. The problem of the stem cell : observations in dogs following nitrogen mustard
in: Journal of Laboratory and Clinical Medicine

57. L.HEILMEYER,HITTMAIR Handbuch der Hämatologie
Urban & Schwarzenberg 1959
Band II , 1
58. S.B.DE BAKER e.a. Toxity and Side - Effekts of
Psychotropic Drugs
Amsterdam, 1968
59. KRIEGER e.a. Characterization of the Normal
Temporal Pattern of Plasma
Corticosteroid Levels
in: The Journal of Clinical
Endocrinology and Metabolism
New York, 32 (1971) 266
60. H.SELYE Hormones and Resistance
New York,1971 Springer, Vol.Iu.II
61. G.CLAUSS,H.EBNER Grundlagen der Statistik
Frankfurt,1972 Verl. H.Deutsch
62. R.P.DOE,E.B.FLINK
M.G.GOODSELL Relationship of Diurnal Variation
in 17-Hydroxycorticosteroid Levels
in Blood and Urine to Eosinophils
and Electrolyte Excretion
in: Journal of Clinical Endocrino-
logy and Metabolism
Springfield,16 (1956) 196
63. FREEMAN,WEEHLER e.a. Free Reducing a.Hydrocortisone-
like Steroids in Human Plasma
in: Archives of Internal
Medicine
Chicago, Bd. 97 (1956) 45
64. H.BEGEMANN Klinische Hämatologie
Stuttgart, Thieme 1975
65. P.VAN ESSEN
R.BLANKEN Drug Dependence
Excerpta Medica Foundation Sec.40
1977 Vol. 5 No7 Abst.1053;No12,2040
66. BIERMANN,BYRON,
KELLY The Lung Remuval Mechanism
for Leukocytes
in: Blood 6(1951) 770
67. CIBA FOUNDATION Haemopoetic Stem Cell
Symposium 13,Assoc.Sient.Publishers
Amsterdam, 1973

LEBENS LAUF

Ich wurde am 11.6.1949 als zweites von insgesamt drei Kindern des Schlossers Karl Schuster und seiner Frau Adelheid in Landsberg am Lech geboren.

Zunächst besuchte ich am Wohnort meiner Eltern, in Erpfting, später nach deren Übersiedlung in München die Volksschule, die ich 1963 abschloß.

Im gleichen Jahr begann ich eine Lehre als Maschinenschlosser bei den Wanderer Werken in Haar bei München.

Nach der Facharbeiterprüfung im Februar 1967 war ich noch etwa ein Jahr im gleichen Betrieb berufstätig.

Im Juli 1969 beendete ich mit der Fachschulreifeprüfung die Berufsaufbauschule, die ich **zunächst** im Abendunterricht, später dann **ganztätig** besucht hatte.

Anschließend besuchte ich das Münchenkolleg. Hier legte ich im Juni 1973 die Hochschulreifeprüfung ab und begann im gleichen Jahr das Studium der Humanmedizin an der LMU-München.

Im Frühjahr 1980 hoffe ich das Studium mit dem dritten Teil des Staatsexamens abschließen zu können.

